К. Хиггинс

РАСШИФРОВКА КЛИНИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРНЫХ АНАЛИЗОВ

ИЗДАТЕЛЬСТВО БИНОМ

РАСШИФРОВКА КЛИНИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРНЫХ АНАЛИЗОВ

Understanding Laboratory Investigations for Nurses and Health Professionals

Second Edition

Chris Higgins MSc FIBMS DMLM

Blackwell
Publishing

К. Хиггинс

РАСШИФРОВКА КЛИНИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРНЫХ АНАЛИЗОВ

Перевод с английского
Е. К. Вишневской, Н. Н. Поповой

под редакцией
проф. В. Л. Эмануэля

6-е издание (электронное)

Москва
БИНОМ. Лаборатория знаний
2014

УДК 616
ББК 53.4
Х42

Деривативное электронное издание на основе печатного издания: Расшифровка клинических лабораторных анализов / К. Хиггинс ; пер. с англ. под ред. проф. В. Л. Эмануэля. — 6-е изд. — М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. — 456 с. : ил.

Хиггинс К.

Х42 Расшифровка клинических лабораторных анализов [Электронный ресурс] / К. Хиггинс ; пер. с англ. под ред. проф. В. Л. Эмануэля. — 6-е изд. (эл.). — М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. — 456 с. : ил.

ISBN 978-5-9963-2333-3

В книге в доступной форме изложены основные положения биохимии, физиологии и анатомии человека применительно к лабораторным исследованиям. Вступительные главы посвящены роли среднего медицинского персонала в процессе лабораторного тестирования. В остальных главах рассматриваются конкретные лабораторные исследования или группы родственных тестов. В руководстве представлены тесты, наиболее часто встречающиеся в клинической практике, к выполнению которых чаще всего привлекается средний медицинский персонал. Основная аудитория книги — медицинские работники среднего звена, но она может быть полезной и интересной другим работникам здравоохранения, а также студентам медицинских училищ и вузов, которые интересуются работой лабораторной службы.

УДК 616
ББК 53.4

По вопросам приобретения обращаться:
«БИНОМ. Лаборатория знаний»
Телефон: (499) 157-5272
e-mail: binom@Lbz.ru, http://www.Lbz.ru

All Rights Reserved. Authorised translation from the English language edition published by John Wiley & Sons Limited. Responsibility for the accuracy of the translation rests solely with BKL Publishers and is not the responsibility of John Wiley & Sons Limited. No part of this book may be reproduced in any form without the written permission of the original copyright holder, John Wiley & Sons Limited.
© 2000 by Blackwell Science Ltd
© 2007 by Blackwell Publishing Ltd
© Перевод, оформление, БИНОМ. Лаборатория знаний, 2004, 2006, 2008, 2010, 2011, 2014

ISBN 978-5-9963-2333-3

Предисловие редактора перевода ко 2-му изданию

Мы являемся свидетелями и участниками радикальной технологической модернизации лабораторных методов, которая позволяет осуществлять подчас раннюю доклиническую диагностику заболеваний и делает актуальными коренные изменения лечебно-профилактического процесса с расширением возможностей профилактики заболеваний и их осложнений.

Широкое применение лабораторных технологий «в месте лечения» силами клинического персонала имеет неоспоримое преимущество, которое заключается в получении диагностической информации в режиме реального времени, что позволяет эффективнее влиять на патологический процесс. Многие исследования «у постели больного» осуществляет средний медицинский работник. Однако при этом могут возникнуть и вопросы у медицинского персонала при сопоставлении с результатами стационарных лабораторных исследований, располагающих иными технологиями.

Персоналу нужно иметь представления о возможностях таких исследований, тем более что повышение информированности населения требует от медицинского персонала обогащения своего кругозора в области лабораторной медицины для обеспечения своего авторитета и соблюдения этических норм.

В части представленного материала сохраняется некоторая специфика, характерная для здравоохранения среды обитания авторов издания — Великобритании. В необходимых случаях приведены примечания, позволяющие адаптировать материал для отечественного здравоохранения.

Необходимость повторного издания обусловлена и интересом, с которым читатели приняли первое издание, и теми новациями в области лабораторной медицины, которые отмечены за короткое время с момента выхода первого издания. Будем искренне признательны читателям за отклик на это издание.

Зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова,
профессор ***В. Л. Эмануэль***

Предисловие редактора перевода к 1-му изданию

Двадцатый век обогатил исторический словарь многочисленными понятиями, среди которых в медицине «клиническая лабораторная диагностика», сформировавшаяся на ниве бурно развивающихся естественнонаучных дисциплин: физики, химии, электроники и др. Она явилась следствием естественного стремления клинических дисциплин к объективизации диагностики.

Для медицины XXI века путь развития безальтернативен: применение разнообразных объективных исследований с верификацией их диагностической информативности. Наиболее перспективным в этом направлении является оценка состояния организма на клеточном, молекулярном уровне, то есть диагностика *in vitro*. Иначе говоря, лабораторная диагностика становится и важным звеном доказательной медицины, и инициатором научных исследований в различных клинических областях.

Мы являемся свидетелями и участниками качественной модернизации лабораторных технологий. Вместе с тем, возрастание «рейтинга» клинической лабораторной диагностики существенно зависит от качества преаналитического этапа исследования, который обеспечивается трудом среднего медицинского персонала.

Несмотря на большое число достаточно авторитетных систематизированных справочных изданий, пособий для средних медицинских работников по лабораторной диагностике недостаточно. При переводе такого пособия учтены основные приоритеты отечественной лабораторной медицины и государственные нормативы. Кроме того, списки литературы дополнены отечественными пособиями, получившими наибольшее распространение в среде специалистов лабораторной диагностики.

Зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова,
профессор ***В. Л. Эмануэль***

Предисловие к 1-му изданию

Цель этой книги — помочь медицинским сестрам лучше разобраться в том, какое значение имеет работа клинико-диагностических лабораторий в оказании помощи больным. В ней вы найдете ответы на следующие вопросы:

- Почему этот тест назначен моему пациенту?
- Какой образец биологического материала требуется для его проведения?
- Как получить этот образец? И, что еще более важно:
- Каково значение полученных результатов для моего пациента?

Ответы на эти вопросы должны базироваться на понимании научных основ биологии и медицины. Мы поможем читателю в этом, доступно излагая основные положения биохимии, физиологии и анатомии для всех, кто интересуется тем, как работает наш организм. Многие обсуждаемые проблемы знакомы медсестрам.

Структура книги очень простая. После двух вступительных глав (одна из которых посвящена роли среднего медицинского персонала в процессе лабораторного тестирования) следуют главы, в каждой из которых рассматривается одно конкретное лабораторное исследование или группа родственных тестов. Каждая из основных глав начинается с рассмотрения основных физиологических, биохимических или анатомических данных, касающихся определяемого вещества. Далее рассматриваются требования к образцу биологического материала и, наконец, — интерпретация получаемых результатов. Где возможно, приведены относящиеся к теме признаки и симптомы диагностируемых заболеваний. В конце каждой главы даны истории болезней пациентов, чтобы проиллюстрировать практическое использование лабораторных тестов, обсудить их результаты и сделать изложение научных фактов более живым.

В книге такого размера невозможно обсудить все лабораторно-диагностические тесты столь детально, как это необходимо. В руководстве рассматриваются тесты, наиболее часто встречающиеся в практике, и те, к выполнению которых чаще всего привлекается средний медицинский персонал. Все тесты, включенные в эту книгу, в совокупности составляют около 70–80% от общего объема исследований, в среднем выполняемых в клинических лабораториях районных больниц общего профиля.

Хотя основная аудитория, для которой предназначена эта книга, — медицинские сестры, она будет интересна и другим работникам здравоохранения, а также студентам биомедицинских специальностей, интересующихся работой лабораторной службы.

Предисловие ко 2-му изданию

Цель второго издания книги осталась той же — обеспечить средний медицинский персонал основной необходимой информацией, насколько это возможно в рамках небольшой книги, по наиболее часто встречающимся в практике лабораторно-диагностическим тестам.

Общий формат настоящего издания остался тем же, но имеются и существенные изменения. В книге есть две новые главы: первая из них посвящена определению уровней кальция и фосфатов в крови, а вторая — экспресс-анализу мочи с помощью диагностических полосок. В целом, текст книги был пересмотрен и дополнен в соответствии с появившимися новыми сведениями и изменениями в медицинской практике. Возникла необходимость значительно расширить некоторые главы. Так, была заново написана глава, касающаяся лабораторной диагностики инфаркта миокарда.

Улучшено оформление издания, современными работами пополнен список литературы в конце каждой главы. Эти изменения наряду со справочными материалами, приведенными в конце (словарь терминов, нормы лабораторных показателей), делают книгу более интересной и полезной для читателя.

Благодарности

Особое спасибо хочу сказать моему сыну, Джону Хиггинсу, который так замечательно сделал всю работу по оформлению 2-го издания книги и всегда заставляет мой компьютер работать!

Благодарю также всех сотрудников издательства Blackwell, причастных к работе над этим изданием, особенно Бет и Катарину — за терпеливое ожидание сдачи всех материалов и выпуск книги.

Мэри, Тому и Джону

Список сокращений

СРБ	С-реактивный белок
NAC	N-ацетилцистеин
NAPQI	N-ацетил-р-бензохинонимин
HTLV	Т-клеточный лимфотропный вирус человека
АД	Артериальное давление
АТФ	Аденозинтрифосфат
АДФ	Аденозиндифосфата
АЧТВ	Активированное частичное тромбопластиновое время
АлАТ	Аланинаминотрансфераза
АХЗ	Анемия при хронических заболеваниях
АПФ	Ангиотензинпревращающий фермент
АДГ	Антидиуретический гормон
ацетилКоА	Ацетил-коэнзим А
HIV	Вирус иммунодефицита человека
ГГТ	Гамма-глутамилтрансфераза
HbA	Гемоглобин А
ДВС	Диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ЖДА	Железодефицитная анемия
ЖЦ	Жидкостная цитология
IgA	Иммуноглобулин А
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
КФК	Креатинфосфокиназа
ЛПВП	Липопротеины высокой плотности
ЛПНП	Липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	Липопротеины очень низкой плотности
ЛППП	Липопротеины промежуточной плотности
МВ-КФК	Миоглобин и креатин(фосфо)киназа
ОКС	Острый коронарный синдром
ПТГ	Паратиреоидный гормон
INR	Показатель международного нормализованного отношения
ПНП	Предсердный натрийуретический пептид
ПВ	Протромбиновое время
РЭС	Ретикулоэндотелиальная система
SIRS	Синдром системного воспалительного ответа
СПИД	Синдром приобретенного иммунодефицита
СОЭ	Скорость оседания эритроцитов
СКФ	Скорость клубочковой фильтрации
ТСБ	Тиреоидсвязывающий белок
ТТГ	Тиреотропный гормон
Т4	Тироксин
ТЛ	Тиролиберин
TnI	Тропонин I
ТГ	Триглицерид
Т3	Трийодтиронин
ТВ	Тромбиновое время
TnT	Тропонин Т
HbF	Фетальный гемоглобин
ФПП	Функциональные печеночные пробы
ХС	Холестерин
ХОБЛ	Хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	Хроническая сердечная недостаточность
PAP-ТЕСТ	Цитологический анализ шеечных мазков
ЩФ	Щелочная фосфатаза
ЭРХПГ	Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреат(ик)ография

Часть I

Введение

Глава 1. Введение в клиническую лабораторную диагностику

Больные подвергаются множественным диагностическим процедурам. Среди этих процедур есть достаточно простые, которые может выполнить дома сам больной, его близкие или медсестра (определение температуры тела, пульса, артериального давления), более сложные (мониторирование сердечной деятельности при помощи электрокардиографа (ЭКГ)) и высокотехнологичные способы визуализации организма человека, такие как рентгенография и компьютерная томография. Все эти процедуры проводятся при непосредственном участии больного, они могут влиять на пациента и, как правило, проводятся с участием медсестры.

В противоположность этому исследования, описанные в данной книге, выполняются на биологическом материале, полученном от больного. Удаленность пациента от места проведения тестирования создает впечатление, что лабораторные исследования имеют мало общего с сестринским уходом и, следовательно, не касаются впрямую медицинских, в том числе палатных, сестер. На самом деле существует несколько причин, по которым среднему медицинскому персоналу необходимо понимать специфику работы клинических лабораторий.

Медицинская сестра — это тот медицинский работник, *к которому обращается пациент* за информацией о результатах своих анализов (рис. 1.1). Профессиональные знания в области лабораторной медицины и соблюдение медицинской этики и деонтологии позволяют квалифицированной медицинской сестре сохранять необходимый доверительный характер взаимоотношений с пациентом. Большинство лабораторных тестов минимально инвазивно, но от пациента все равно должно быть получено так называемое «информированное согласие». Конечно, многие больные не проявят к этому особого интереса, но у других могут возникнуть вопросы, на которые необходимо уметь ответить.

Рис. 1.1. Участие среднего медицинского персонала в лабораторных исследованиях биологического материала больных

Медицинская сестра обычно отвечает за сбор и, как правило, за правильную транспортировку образцов. Очень важно, чтобы тот, кто собирает анализы, понимал важность добросовестного выполнения необходимых на предварительном этапе (до выполнения собственно исследований) требований. Существуют некоторые анализы (например, определение уровня глюкозы в крови в условиях нагрузки глюкозой), которые выполняются в стационаре или требуют присутствия медсестры. Диагностические возможности, ограничения и клиническое значение этих тестов должны приниматься во внимание теми, кто их выполняет. Достижения в развитии новых технологий позволили внедрить интенсивную машинную обработку биохимических анализов. Направление «тестирование у постели пациента», вероятно, будет быстро прогрессировать, и потребуется все больше привлекать средний медицинский персонал к процессу анализа результатов лабораторных исследований.

Медсестры участвуют в документировании результатов анализов. Очень важно, чтобы они разбирались в терминологии и способе описания лабораторных исследований с тем, чтобы уметь идентифицировать «ненормальные» результаты, особенно если они требуют незамедлительного вмешательства врача. Традиционно интерпретацию результатов лабораторных исследований проводит врач, но по мере возрастания роли клинической медицинской сестры специалисты среднего медицинского звена все чаще привлекаются к этому важному процессу. В любом случае медсестра должна знать, что интерпретация результатов лабораторных анализов входит в план ее подготовки.

Особенно ярко кооперация медицинских сестер с работниками лабораторий осуществляется в отделениях реанимации и интенсивной терапии, инфекционных отделениях, отделениях гематологии, диабетических центрах.

Все тесты, описанные в этой книге, проводятся в клинических лабораториях.

В последней части вступительной главы приведены описания работы пяти основных типов клинических лабораторий, а также принципы ранжирования пациентов и образцов биологического материала (табл. 1.1).

Таблица 1.1. **Образцы, используемые для лабораторных исследований**

Тип анализа	Тип образца
Биохимический анализ	Обычно используются кровь и моча Реже: фекалии; спинномозговая жидкость (СМЖ) — жидкость, которая окружает головной и спинной мозг; плевральная жидкость — жидкость, которая накапливается в плевральной полости при патологии; асцитическая жидкость — жидкость, которая накапливается в перитонеальной полости при патологии
Гематологический анализ	Кровь, *реже* костный мозг
Микробиологический анализ	Моча, кровь, фекалии, мокрота Различные выделения — из носа, горла, глаза, уха, влагалища, ран и т. п. Реже: СМЖ; плевральная жидкость; кожные соскобы; ногти; рвотные массы
Гистологический анализ	Только образцы тканей
Цитологический анализ	Клетки из соскобов с поверхности тканей (например, с шейки какого-либо органа) или из аспиратов патологических жидкостей (например, из кисты) Иногда моча или мокрота
Иммунологический анализ	Обычно кровь*

* Реже различные биологические жидкости. — *В. Э.*

ЛАБОРАТОРИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ХИМИИ (БИОХИМИЧЕСКАЯ)

Клиническая химия (патохимия, клиническая биохимия) связана с диагностикой заболевания и мониторированием состояния больного при помощи определения некоторых химических веществ в крови и моче. Иногда бывает нужен химический анализ других жидкостей организма (например, спинномозговой, плевральной) или фекалий. Кровь — это жидкость организма сложного химического состава, содержащая множество неорганических ионов, белков, гормонов, ферментов, углеводов и липидов, а также два растворенных в ней газа — кислород и диоксид углерода. У здорового человека концентрации всех компонентов крови находятся в определенных пределах, которые отражают нормальное функционирование организма в целом и каждой его клетки в частности. При заболеваниях нередко происходит нарушение баланса одного или нескольких химических компонентов крови, что и является главным принципом химического тестирования крови в процессе диагностики. Круг патологических состояний, при которых биохимическое исследование крови и мочи играет важную роль, очень широк и включает заболевания почек, печени, сердца, легких, эндокринной системы и других систем. Некоторые опухолевые клетки высвобождают в кровь специфические субстанции. Измерением в крови этих так называемых «опухолевых маркеров» ограничивается роль биохимических лабораторий в диагностике и мониторировании онкологических заболеваний. Лабораторными методами могут быть также обнаружены алиментарные дефициты.

В дополнение к диагностической роли клиническая химия выполняет важную роль в мониторировании эффективности лечения. Она особенно очевидна для пациентов, получающих внутривенную заместительную терапию или парентеральное питание, когда требуется регулярное измерение определенных параметров крови. Может быть полезным и периодическое определение уровня некоторых лекарственных средств в крови больного, чтобы обеспечить максимальный эффект от лечения, минимизируя его токсические побочные эффекты.

Большинство анализов крови и мочи выполняется при помощи современных автоматизированных систем. Типичный биохимический анализатор может тестировать 200–400 проб в час, выполняя до 20 и более тестов на каждой пробе. Результаты большинства анализов больной получает в течение 24 ч. Все лаборатории должны выполнять определенный перечень тестов круг-

лые сутки; результаты тестов неотложной диагностики должны быть готовы в течение 1 ч*. Пациентам отделений и палат интенсивной терапии часто бывает необходимо мониторировать определенные показатели крови. В этих условиях ограниченный перечень анализов может делать медицинская сестра соответствующего отделения, использующая необходимое для анализа оборудование, установленное прямо в отделении.

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРИЯ

Гематологический анализ используется для диагностики и мониторирования болезней, при которых изменяются количество, размер или структура клеток крови. К ним относятся красные кровяные клетки (эритроциты), белые кровяные клетки (лейкоциты) и тромбоциты. Полный подсчет клеток крови** (FBC — full blood count) — наиболее часто назначаемый лабораторный анализ, улавливающий различные нарушения, которые касаются количества и вида этих клеток. По сути дела это не один тест, а целый комплекс тестов.

Современный гематологический анализатор позволяет выполнить 100 FBC-анализов в час. Использование анализатора существенно уменьшает количество образцов, которые необходимо проанализировать под микроскопом, но микроскоп все равно остается основным инструментом гематолога для анализа проб костного мозга, а иногда и крови. Помимо исследования клеток крови, гематолог также оценивает концентрацию некоторых белков, участвующих в процессе свертывания крови***.

Наиболее важные из заболеваний, диагностируемых гематологическими методами, — это злокачественные заболевания крови (лейкемия, болезнь Ходжкина, миелома), анемии и такие

---

* Скорость проведения лабораторной диагностики должна соответствовать скорости развития патологического процесса и возможности фармакологической и иной коррекции. В России вводится специальный нормативный документ Минздрава, регламентирующий сроки предоставления лабораторной информации, — «Правила разработки требований к современности предоставления лабораторной информации». — *В. Э.*

** В России такое исследование принято называть «клиническим анализом крови». — *В. Э.*

*** В России выделяют субдисциплину — коагулологию, а исследования системы гемостаза выполняются как в рамках обычных клинико-диагностических лабораторий, так и в различных специализированных лабораториях, чаще биохимических. — *В. Э.*

расстройства системы гемостаза, приводящие к развитию кровотечений или тромбозов. Повсеместно гематологические тесты (в частности, FBC) используются для оценки реакции организма на многие заболевания (не самой системы крови), определяя тяжесть течения и эффективность их лечения. Например, инфекционные болезни часто сопровождаются увеличением числа лейкоцитов. Анемия — частый спутник многих воспалительных заболеваний (ревматоидный артрит) и результат алиментарной недостаточности.

Многие пациенты из группы риска по сердечно-сосудистым заболеваниям принимают препараты, которые замедляют свертывание крови. Антикоагулянтная терапия должна обязательно сопровождаться мониторированием состояния крови, чтобы предотвратить такой ее опасный побочный эффект, как кровотечение.

Результаты большинства гематологических тестов бывают готовы в течение 12–24 ч, однако при необходимости некоторые из них можно выполнить в течение 1 ч в любое время дня и ночи.

ЛАБОРАТОРИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ

Методы клинической микробиологии используются для диагностики инфекционных заболеваний, вызываемых бактериями (в первую очередь), вирусами, грибами и паразитическими червями. Основная работа заключается в изоляции и идентификации бактерий из разных биологических субстратов, включая мочу, мокроту, фекалии, кровь, СМЖ и мазки из различных инфицированных участков организма. Бактерии иногда можно идентифицировать под микроскопом, но более точный анализ получают только после выращивания культуры (на специальных обогащенных средах). Одна из проблем микробиологического анализа — это то, что многие виды бактерий являются симбионтами человеческого организма. Микробиолог должен дифференцировать патогенные бактерии (вызывающие болезнь) от симбиотических и от тех, которые контаминируют образец во время его обработки. Некоторые жидкости организма в норме стерильны. Это кровь, спинномозговая и внутрисуставная жидкости, а также пунктат из плевральной полости. Поэтому бактерии, выделенные из этого материала, всегда являются патогенными. После идентификации патогенного вида или штамма необходимо установить его чувствительность к антибиотикам. Эта ин-

формация поможет назначить наиболее эффективную терапию для эрадикации патогена.

Возможности микробиологического анализа крови ограничены, но он бывает совершенно необходим и незаменим в тех случаях, когда трудно изолировать культуру микроорганизма. При любой инфекции иммунная система продуцирует антитела против специфических антигенов, находящихся на поверхности инфекционного агента. Увеличивающееся количество специфических антител является показателем инфицирования больного. Обнаружение специфических поверхностных антигенов также свидетельствует о присутствии определенного возбудителя. Тестирование крови на вирусные антигены является важнейшим методом диагностики вирусных инфекций, например гепатита и СПИДа.

Для выполнения микробиологических исследований требуется от нескольких дней до нескольких недель — срок, необходимый для роста бактериальных культур. Предварительное микроскопическое исследование можно выполнить незамедлительно после получения образца.

Микробиологические лаборатории работают круглосуточно на тот случай, если требуется срочно получить культуру или сделать микроскопический анализ. Примерами таких ситуаций могут служить угрожающие жизни инфекции крови, например сепсис, или нервной системы, например менингит.

Кроме диагностической роли больничные микробиологические лаборатории выполняют важную функцию инфекционного контроля и предотвращения нозокомиальных инфекций, т. е. инфекционных заболеваний, поражающих больных в госпитальных условиях, — что становится все более актуальной проблемой.

ЛАБОРАТОРИЯ ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ

Переливание крови подразумевает введение больному консервированной крови или гемокомпонентов. Диагностические функции этой лаборатории по сравнению с другими клиническими подразделениями ограничены. Во многом она выполняет те же задачи, что и фармация, так как ее основная цель — доставить больному фармакотерапевтический продукт. За исключением случаев больших кровопотерь, когда пациент теряет более половины крови, трансфузии цельной крови применяются редко. Чаще всего возникает необходимость в эритроцитах для коррекции анемий и восполнения потерь крови во время операций или

в результате травм. Гораздо реже требуются лейкоциты, тромбоциты и плазменные белки.

Национальный банк крови (NBS)* отвечает за сбор, хранение донорской крови и ее доставку в больничные лаборатории переливания крови. В лаборатории же каждая порция донорской крови должна быть протестирована на совместимость с кровью реципиента перед переливанием. Трансфузия непротестированной на совместимость крови чревата серьезными осложнениями, вплоть до фатального исхода. Преимущества переливания предварительно протестированной крови очевидны, так как в этом случае трансфузию можно выполнить в течение часа после проверки группы крови больного в лаборатории, которая делает такие анализы круглосуточно.

Переливание крови может играть и важную диагностическую роль для идентификации некоторых форм гемолитических анемий, при которых организм вырабатывает антитела против собственных эритроцитов. Наиболее показательным случаем данной патологии является гемолитическая болезнь новорожденных — потенциально смертельное состояние, при котором эритроциты развивающегося плода повреждаются антителами, выработанными в материнском организме. Все беременные женщины тестируются на наличие таких антител.

ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКАЯ (ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ) ЛАБОРАТОРИЯ

Гистопатология (морбидная анатомия, клеточная патология) — наиболее старая из всех пяти дисциплин. Ее используют для диагностики заболеваний при помощи микроскопического исследования образцов тканей (биоптатов) больного. Принцип такого подхода заключается в том, что при патологических процессах в организме (малигнизация, воспаление, инфекции и т. д.) происходят специфические изменения в тканях и клетках, выявляемые *микроскопически*. Существует множество способов получения образцов тканей от больного. Так, кусочки тканей желудочно-кишечного тракта, легких, мочевыводящей системы обычно получают во время эндоскопического исследования. Эндоскоп — это специальный оптиковолоконный инструмент, используемый для непосредственной визуализации внутренних орга-

* В России — «Служба крови». — *В. Э.*

нов. Он имеет маленькие щипцы, с помощью которых можно отщипнуть небольшой кусочек ткани прямо во время проведения исследования. Образец ткани можно получить и во время операции — с помощью эксцизионной или инцизионной биопсии. Инцизионная биопсия подразумевает получение небольшого кусочка из пораженной ткани. При эксцизионной биопсии пораженный участок извлекается целиком.

Перед отсылкой материала в лабораторию он должен быть зафиксирован при помощи химического фиксатора (чаще всего формалина) для сохранения структуры. На эту процедуру уходит от нескольких часов до целого дня — в зависимости от размеров образца. В лаборатории образцы заливают в парафин для того, чтобы обеспечить определенную жесткость материала, и затем делают очень тонкие срезы (толщиной 3–5 мкм). Полученные срезы фиксируют на предметных стеклах и окрашивают при помощи специальных красителей для исследования под микроскопом. Вся процедура от получения биологического материала до его микроскопического исследования может длиться от одного до трех-четырех дней, что зависит от величины образца ткани. В тех случаях, когда диагноз нужно поставить как можно быстрее, для немедленного фиксирования образцов используют быстрое замораживание. Это позволяет практически сразу же после получения биологического материала сделать гистологические срезы. Срезы окрашивают и анализируют под микроскопом. Такая техника (анализ занимает от получаса до часа) используется для диагностики рака молочной железы во время операции, когда пациентка еще находится на операционном столе под наркозом. Если диагноз рака подтверждается лабораторно, хирург выполняет тотальное иссечение опухоли.

Микроскопическое исследование образцов пораженной ткани — наиболее широко используемый метод диагностики злокачественных опухолей и способ установления стадии заболевания. Его также применяют для дифференциальной диагностики незлокачественных заболеваний печени, почек, легких и органов желудочно-кишечного тракта. Он играет определенную роль в постановке диагноза поражений соединительной ткани и кожи. Недавно гистологический анализ стали использовать для определения отторжения ткани после трансплантации органов.

Понятно, что все гистопатологические исследования инвазивны, и часто требуется хирургическое вмешательство для получения необходимого биологического материала. Как по финансовым затратам, так и в отношении безопасности больного гистологический

анализ, в отличие от других диагностических методов, назначается обычно только при подозрении на серьезное заболевание.

Посмертное гистопатологическое исследование проводится в гистологической лаборатории для установления точной причины смерти человека.

ЦИТОПАТОЛОГИЯ

Это раздел гистопатологии. Цитологическое исследование подразумевает в первую очередь анализ отдельных клеток, а не образца ткани в целом. Эти методики менее инвазивны, чем гистологическое исследование. Как правило, клетки соскабливают с поверхности таких анатомических образований, как шейка матки, легкие, слизистая двенадцатиперстной кишки или желудка. Клетки на исследование также можно забрать, используя аспирацию при помощи тонкой иглы или шприца, например из перитонеальной и плевральной полостей, из солидных опухолей (в частности, опухолей молочной железы). Клетки распределяются по предметному стеклу, фиксируются, окрашиваются и затем анализируются под микроскопом. Цитологические исследования используются практически только для диагностики злокачественных опухолей и предзлокачественных состояний. Анализ цервикальных мазков как скрининговое исследование женщин на наличие рака шейки матки занимает ведущее место в структуре цитопатологических анализов.

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРИЯ

Иммунологический анализ крови необходим для диагностики различных заболеваний и патологических состояний, в основе которых лежат иммунологические механизмы, прежде всего, аутоиммунных заболеваний, при которых иммунная система организма человека формирует иммунный ответ против самого себя. Основное следствие такого сбоя — выработка антител против нормальных клеток. Такие антитела называются аутоантителами. Определение в крови органоспецифических аутоантител играет решающую роль в диагностике многих заболеваний с аутоиммунным компонентом, включая некоторые расстройства со стороны щитовидной железы, пернициозную анемию, ряд заболеваний почек и печени. Реже анализ построен на определении комплексов, сформированных аутоантителами и комплементарными им антигенами. Примером может слу-

жить диагностика системной красной волчанки (СКВ), поражающей многие органы, при помощи микроскопического исследования биоптатов кожи на предмет присутствия в них таких комплексов.

Кроме того, иммунологические исследования используются при терапии иммуномодулирующими препаратами.

ШТАТ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОДРАЗДЕЛЕНИЙ

В Англии клинические лаборатории укомплектованы биомедицинскими научными кадрами, называемыми медицинским (или биомедицинским) научным персоналом (medical laboratory scientific officers — MLSOs, biomedical scientists — BMSs), который отвечает за анализ поступающих образцов биологического материала*. Вспомогательную работу выполняют ассистенты (medical laboratory assistants — MLAs). Цитологическим скринингом занимается специально подготовленная группа специалистов, которая в основном анализирует цервикальные мазки. Каждое лабораторное отделение возглавляет высококвалифицированный врач в статусе консультанта, имеющий опыт работы в соответствующей области лабораторной диагностики. В некоторых случаях эту должность занимает высококвалифицированный специалист-биолог. В обязанности руководителя лаборатории входит консультирование врачей по вопросам лабораторной диагностики. Таким образом, он должен уметь выбрать наиболее подходящие для конкретного больного лабораторные исследования и правильно интерпретировать полученные результаты. Консультант-гематолог также отвечает за клиническое ведение больных с заболеваниями крови (например, с лейкемией), а консультант-биохимик — за ведение больных диабетом и другими метаболическими и эндокринными заболеваниями. Консультант-микробиолог должен контролировать работу медсестер в инфекционных отделениях, а также отвечать за противоинфекционные мероприятия в стационаре в целом. Гистопатологический диагноз, а также все посмертные патологоанатомические заключения подписывает консультант-патологоанатом.

---

* В России деятельность специалистов клинической лабораторной диагностики регламентируется приказом МЗ РФ № 380 от 25.12.97 «О состоянии и мерах по совершенствованию лабораторного обеспечения диагностики и лечения пациентов в учреждениях здравоохранения Российской Федерации». — *В. Э.*

ПЕРСПЕКТИВЫ

Примерно в 70% случаев диагноз зависит от результатов лабораторных тестов. Признание важной роли диагностических лабораторий в обеспечении адекватной медицинской помощи инициировало создание государственной программы модернизации лабораторной службы [1]. Одна из ее главных целей — найти современные способы оказания лабораторно-диагностических услуг, максимально отвечающие запросам населения. Это может быть реализовано расширением сети пунктов сбора анализов (в аптеках, офисах семейных врачей, поликлинических отделениях), где обслуживание пациентов осуществляется не специалистами лабораторной службы, а, например, привлеченными медицинскими сестрами или социальными работниками*.

Согласно Отчету Аудиторской комиссии за 1993 г., около 85 млн анализов проводится ежегодно приблизительно в 400 диагностических лабораториях Национальной службы здравоохранения Великобритании (NHS) — Англии и Уэльса [2]. Это составляет около 3,3% от общего числа анализов, выполняемых лабораториями NHS [2]. Нагрузка на диагностические лаборатории продолжает возрастать в среднем на 10% в год [3]. Как и в других областях сферы обслуживания, успех лабораторной диагностики зависит от слаженности работы сотрудников разных подразделений больницы. Медицинская сестра является важным членом общей команды. Налаженное взаимодействие между медсестрой и штатом лаборатории помогает с наибольшим для больного эффектом использовать диагностические возможности клинической лаборатории.

Цитируемая литература

1. Department of Health (2005) *Modernising Pathology: Building a Srevice Responsive to Patients*. London, The Stationery Office.

---

* В нашей стране тоже получают все более широкое распространение методы лабораторной диагностики, выполняемые медицинским — не лабораторным персоналом, как правило, непосредственно при оказании пациенту медицинской помощи (скорая помощь, прием в офисе врача общей практики и т. д.). Наряду с приближением лабораторной диагностики «к месту лечения» все шире используется принцип аутсорсинга лабораторных исследований, основанной на централизации их выполнения в крупных или профильных лабораториях. Существенный прогресс обеспечен реализацией Национального приоритетного проекта «Здоровье», согласно которому учреждения первичного звена медицинской помощи получили широкий ассортимент лабораторного оборудования, что позволило коренным образом изменить номенклатуру лабораторных исследований. — *В. Э.*

2. Audit Commission (1993) *Critical Path. An Analysis of Pathology Services.* HMSO, London.
3. Beastall G. (2004) The impact of the General Medical Services Contract: national evidence. *Bull. R. Coll. Pathol.* **128**: 24–27.

Дополнительная литература

Руководство по качеству системы менеджмента качества медицинской лаборатории/ Под ред. проф. В. Л. Эмануэля и проф. М. Домейки//СПб. — Тверь: Триада, 2008. — 88 с.

Электронные ресурсы

www.imbs.org Institute of Biomedical Sciences — the professional organization that represents biomedical scientist — the largest group of pathology laboratory staff.

www.rcpath.org Royal College of Pathologists — the professional organization that represents pathologists — medically qualified laboratory staff.

www.acb.org.uk Association of Clinical Biochemistry — the professional organization that represents non-clinic sxientists working in clinical chemistry laboratories.

www.labtestsonline.org.uk website for patients about laboratory tests — includes a wealth of information about the work of pathology laboratories.

Глава 2. Принципы лабораторных исследований

Лабораторное исследование пациента можно подразделить на три фазы:

- предварительную, которая включает сбор и транспортировку биологического материала в лабораторию;
- аналитическую фазу в лаборатории;
- заключительную фазу, которая включает сообщение результатов и их интерпретацию (т. н. постаналитическая фаза).

В этой главе обсуждаются некоторые общие принципы, имеющие отношение к первой, предварительной, фазе. Далее рассматриваются общие положения, касающиеся третьей фазы. Это единицы измерения, границы нормы и патологии и критические значения показателей.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕДУРЫ

Трудно переоценить важность правильного выполнения предварительных процедур для лабораторных исследований. Высокое качество, точность и пригодность результатов лабораторных исследований для использования в клинических условиях во многом зависят как от правильной доставки образцов в лабораторию, так и от качества процедур, выполняемых непосредственно в процессе анализа. Рассмотрим следующие основные аспекты предварительной фазы лабораторного исследования:

- направление на анализ;
- время сбора образцов;
- техника взятия проб;

- объем проб;
- упаковка и маркировка проб;
- техника безопасности при сборе и транспортировке биологических проб.

В этой главе рассматриваются только основные принципы. Более детально предварительные процедуры описаны в соответствующих главах. Однако нужно понимать, что на практике в разных лабораториях они могут отличаться в деталях. Поэтому данные правила не следует переносить формально в практику работы вашей лаборатории*.

НАПРАВЛЕНИЕ НА АНАЛИЗ

Каждая биологическая проба должна сопровождаться заполненным направлением на анализ специальной формы, подписанным медицинским работником, выдающим его, или отмеченным медсестрами в нескольких инстанциях, куда должен поступить ответ. Ошибки в направлении могут привести к тому, что пациент с опозданием получит сообщение о «плохом» анализе, или к тому, что анализ вообще не попадет в медицинскую карту больного. Внимание к деталям в сопроводительных документах особенно (жизненно) важно при направлении пациентов на переливание крови. Большинство случаев неудачных трансфузий крови — результат ошибки в сопроводительной документации. Все направления на анализы должны включать следующие сведения:

- данные о пациенте, включая имя, фамилию, отчество, дату рождения и номер истории болезни;
- отделение (терапевтическое, хирургическое), № палаты, амбулатория;
- биологический материал (венозная кровь, моча, биопсия и т. д.);
- дата и время сбора анализа;
- наименование теста (сахар крови, полный подсчет клеток крови и т. п.);

---

* Для использования в лабораториях России предоставлено пособие «Системы контроля качества для медицинских лабораторий: рекомендации для внедрения и мониторинга». / Под ред. В. Л. Эмануэля и А. Калнера. — ВОЗ, 2000 — 88 с. — *В. Э.*

- клинические детали (эти сведения должны пояснять, почему необходимо выполнение именно данного анализа; как правило, это предварительный диагноз или симптомы);
- описание терапии, если принимаемые больным препараты могут искажать результаты теста или их интерпретацию;
- если требуется, отметка о необходимости срочного выполнения анализа;
- отметка о стоимости и оплате процедуре.

ВРЕМЯ СБОРА ОБРАЗЦОВ

Транспортировка образцов биологического материала в лабораторию по возможности должна быть организована таким образом, чтобы анализ проводился без неоправданных задержек. Плохо, если пробы оставляют на несколько часов или на ночь перед отправкой в лабораторию, — во многих случаях они становятся непригодны для анализа. Для выполнения некоторых биохимических тестов (например, для определения уровня гормонов в крови) необходимо брать пробы в определенное время суток, для других (например, для определения уровня глюкозы в крови) очень важно знать время сбора образцов. Иногда (в частности, при анализе газов крови) требуется немедленное выполнение теста после взятия пробы, поэтому необходимо иметь *полную готовность лаборатории*. Образцы для микробиологических исследований лучше выполнять перед назначением антибиотикотерапии, которая подавляет рост микроорганизмов в культуре.

ТЕХНИКА ВЗЯТИЯ ПРОБ

Взятие крови из вены

Для проведения большинства биохимических тестов нужна венозная кровь, которую получают, используя технику, называемую венопункцией. Венопункцию выполняют при помощи шприца с иглой или специальной шприц-пробирки (рис. 2.1).

- Пациент может бояться самой процедуры венопункции. Поэтому важно спокойно и доверительно, простыми словами объяснить ему, как берется кровь и что дискомфорт и болезненные ощущения обычно исчезают после введения иглы в вену.
- Если пациенту когда-либо ранее было плохо при взятии крови, лучше предложить ему лечь во время процедуры.

Система Vacutainer:
- стерильная двухконцевая игла
- иглодержатель
- собирательная вакуумная пробирка

Необходимое дополнительное оборудование:
- одноразовые перчатки
- жгут
- стерильный тампон, пропитанный спиртом
- вата хлопчатобумажная

• Возьмите иглу в области окрашенного участка и надорвите белую бумажную упаковку
• Удалите ее вместе с белым пластиковым защитным колпачком. Систему НЕЛЬЗЯ ИСПОЛЬЗОВАТЬ, если бумажная упаковка нарушена

• Вставьте иглу в иглодержатель и удалите цветную защитную пленку с иглы

• Наложите жгут на 10 см выше локтя, чтобы вена стала видимой и было удобно выбрать место для пункции
• Протрите место прокола тампоном, смоченным в спирте; дайте ему подсохнуть

• Удалите защитный колпачок с иглы
• Положите руку пациента на валик и разогните ее в локте
• Введите иглу в вену срезом вверх

• Присоедините собирательную пробирку к иглодержателю
• Не двигая иглу внутри вены, аккуратным, но резким движением протолкните пробирку до конца иглодержателя
• Снимите жгут, когда кровь начнет поступать в пробирку

• Уберите собирательную пробирку, когда она наполнится кровью
• Продолжайте удерживать иглу и иглодержатель в том же положении (для дальнейшего сбора крови присоедините следующую пробирку так же, как было описано выше)

• Отсоедините пробирку от иглодержателя
• Переверните пробирку 8–10 раз, чтобы кровь перемешалась с находящимся в пробирке стабилизатором

• Удалите иглодержатель с иглой из вены
• Положите на место прокола ватный тампон и скажите пациенту, чтобы он согнул руку в локте на 1–2 мин

• Утилизируйте иглу и иглодержатель (если он одноразовый) в соответствии с инструкцией по технике безопасности
• Маркируйте пробу по правилам, принятым в лаборатории

Рис. 2.1. Взятие венозной крови при помощи системы Vacutainer

- Если ранее больной получал растворы внутривенно, не следует забирать кровь на анализ из той же руки. Это предотвращает риск загрязнения образца крови вводимым внутривенно препаратом.
- Гемолиз (повреждение эритроцитов во время взятия крови) может сделать пробу непригодной для анализа. Гемолиз может происходить при быстрой эвакуации крови через тонкую иглу или при сильном встряхивании пробирки. При использовании обычного шприца иглу удаляют до помещения пробы в контейнер.
- Наложение жгута на длительное время может искажать результаты анализа. Нужно избегать этого и не забирать кровь, если жгут используется более 1 мин. Попытайтесь взять кровь из вены на второй руке.
- Хотя *v. cephalica* и *v. basilica* наиболее удобны для взятия крови, в том случае, если они не доступны, можно использовать вены тыльной стороны руки или ноги.

Взятие капиллярной крови

Капиллярная кровь протекает по мельчайшим сосудам под кожей и может быть легко получена для анализа при помощи иглы-скарификтора со сменными копьями из пальца или (обычно у младенцев) из пятки. Эту технику после некоторой тренировки может освоить и сам пациент. Ее используют, например, больные диабетом для мониторинга концентрации глюкозы в крови.

- Кончик пальца (или пятку у новорожденных и маленьких детей) протирают спиртом. Одноразовым копьем иглы-скарификатора делают прокол несколько сбоку, так как прокалывание в центре подушечки пальца более болезненно.
- Выдавливание крови может исказить результаты анализа — нужно, чтобы она капала свободно.
- Кровь необходимо сразу же собрать в подготовленную специальную пробирку и, переворачивая ее, аккуратно перемешать.
- После окончания процедуры место прокола нужно прижать стерильным тампоном до остановки крови.

Взятие артериальной крови

Единственный тест, для проведения которого требуется артериальная кровь, — это анализ газов крови. Процедура сбора арте-

риальной крови, более опасная и болезненная, чем венопункция, описана в гл. 7.

Сбор мочи

Обычно используют четыре способа сбора мочи:

- в середине мочеиспускания (MSU);
- при помощи катетера (CSU);
- сбор утренней порции (EMU);
- сбор суточной мочи, т. е. объединение всех порций мочи за 24 ч.

Характер анализа определяет, какой из этих способов сбора мочи использовать. Для большинства неколичественных методов (например, определение плотности мочи или микробиологический анализ) используется MSU. Это небольшая порция мочи (10–15 мл), собранная во время мочеиспускания в любое время суток. CSU — это проба мочи, собранная у больного при помощи мочевого катетера. Детали сбора MSU и CSU для микробиологического исследования описаны в гл. 20.

Самая первая утренняя порция мочи (EMU) наиболее концентрированная, поэтому в ней удобно определять вещества, присутствующие в крови в минимальных концентрациях. Так, она используется для проведения теста на беременность. Этот тест основан на определении хорионического гонадотропина человека (ХГЧ, HCG) — гормона, который обычно не присутствует в моче, но в первые несколько месяцев беременности появляется в нарастающих количествах. На ранних сроках концентрация этого гормона столь мала, что если использовать неконцентрированную мочу (не EMU), то можно получить ложноотрицательный результат.

Иногда необходимо точно знать, сколько определенного вещества (например, натрия или калия) теряется ежедневно с мочой. Количественно определение можно провести только в том случае, если собрать суточную мочу. Подробное описание этой процедуры приведено в гл. 5.

Сбор мокроты, взятие мазков

Этот биологический материал используется для микробиологического исследования, поэтому его берут только из очагов инфекции, избегая бактериальной контаминации образцов из других участков тела и из окружающей среды. Например, проба

мокроты должна отражать микрофлору респираторного тракта, а не ротовой полости. Слюна не является мокротой. Мокроту лучше всего собирать рано утром при глубоком откашливании. Полоскание ротовой полости перед сбором мокроты уменьшает риск загрязнения пробы слюной.

При взятии мазков из зева важно не допустить, чтобы проба соприкоснулась с языком или губами. Этого можно избежать, прижимая язык шпателем. Соскоб нужно делать аккуратно, только из глотки и с миндалин, прежде всего из воспаленной области.

При взятии образцов раневого отделяемого нельзя затрагивать окружающие рану здоровые участки кожи и других тканей. Если образец берут для микробиологического исследования, необходимо минимизировать загрязнение из окружающей среды, для чего применяют асептическую технику и помещают пробу в стерильный контейнер или немедленно помещают в питательную среду.

Взятие на анализ образцов ткани (биопсия)

Очень краткое описание техники биопсии, необходимой для выполнения гистологического исследования, уже приводилось в гл. 1. За проведение этой процедуры всегда отвечает врач, поэтому она не рассматривается подробно в данном руководстве. Однако медсестры участвуют во взятии проб цервикальных клеток при проведении анализа влагалищных мазков*.

ОБЪЕМ ПРОБ

Объем проб крови, требуемый для тестирования, определяется прежде всего оснащением конкретной лаборатории. В целом по мере технологического прогресса существенно уменьшается объем пробы, необходимый для проведения того или иного анализа. Запись на бланке направления «Недостаточно материала, анализ повторить» сейчас встречается все реже. Во всех лабораториях имеется перечень тестов, где приведены минимально необходимые для их выполнения объемы проб крови. Любой сотрудник, забирающий кровь на анализ, должен знать эти нормы. Некоторые пробирки для взятия крови содержат *следовые* коли-

* Учетные формы для выполнения цитологических исследований нормированы приказом МЗ РФ №174 от 24.04.2003 г. — *В. Э.*

чества химических консервантов и/или антикоагулянтов, которые определяют оптимальное количество собираемой в них крови. В таком случае на стенке пробирки имеется соответствующая метка, до которой нужно набирать кровь. Если это не берется во внимание, могут быть получены ошибочные результаты. Хотя количество мочи MSU и CSU не является критическим, объем пробы при сборе суточной мочи очень важен, поэтому собирают все порции мочи за 24-часовой период, даже если для этого потребуется дополнительная емкость.

В целом количество биологического материала (размер образца) важно для успешного выделения изолятов бактерий. Более вероятно, что удастся изолировать бактерии из большого количества мокроты, чем из незначительного. Использование шприца и иглы для отсасывания гноя с большей вероятностью, чем взятие мазка, позволяет выделить возбудителя инфекции. При недостаточном объеме крови, добавляемой в культуральную среду, могут быть получены ложноотрицательные результаты.

УПАКОВКА ПРОБ

Лаборатории соблюдают определенные правила использования бутылей и контейнеров. Каждый тип контейнеров служит для конкретных целей. Для получения достоверных результатов необходимо, чтобы определенные контейнеры использовались при выполнении определенных тестов. Иногда контейнеры для сбора крови содержат некоторые химические вещества (табл. 2.1) в виде жидкости или порошка. Их добавление преследует две цели: они предохраняют кровь от свертывания и поддерживают нативную структуру кровяных клеток или концентрацию ряда компонентов крови. Поэтому важно, чтобы эти химикаты перемешались с собираемой кровью.

Консерванты могут быть необходимы при сборе суточной мочи. Потребность в них определяется тем, какие компоненты мочи исследуются.

Все контейнеры, в которые собирается материал для микробиологического исследования (моча, мокрота, кровь и т. д.), должны быть стерильными и не могут использоваться, если их изоляция нарушена. Некоторые бактерии выживают вне организма человека, только если сохраняются в специальных средах для транспортировки.

Таблица 2.1. **Основные химические добавки, используемые при взятии крови на анализ**

Этилендиаминтетраацетат (ЭДТА)	Антикоагулянт, который предохраняет кровь от свертывания, связывая и эффективно удаляя ионы кальция, присутствующие в плазме (кальций необходим для свертывания крови). ЭДТА также защищает клетки крови от разрушения. Добавляют в пробирки для сбора крови с целью полного подсчета клеток крови и выполнения некоторых других гематологических тестов
Гепарин (в виде натриевой или калиевой соли этой кислоты, т. е. натрий гепарина или калий гепарина)	Антикоагулянт, который предохраняет кровь от свертывания, ингибируя превращение протромбина в тромбин. Добавляют в пробирки для сбора крови с целью проведения биохимических исследований, для которых необходима плазма. Антикоагулянтные свойства гепарина используются в терапии
Цитрат (в виде натриевой соли, т. е. цитрата натрия)	Антикоагулянт, который предохраняет кровь от свертывания, связывая ионы кальция (подобно ЭДТА). Добавляют в пробирки для сбора крови с целью изучения процессов свертывания
Оксалат (в виде натриевой или аммонийной соли, т. е. оксалата натрия или аммония)	Антикоагулянт, который предохраняет кровь от свертывания, связывая ионы кальция (подобно ЭДТА). Используют вместе с фторидом натрия (см. ниже) для определения содержания глюкозы в крови
Фторид натрия	Это ферментный яд, который прекращает метаболизацию глюкозы в крови после ее сбора, т. е. сохраняет ее концентрацию. Используется вместе с оксалатом аммония специально для определения содержания глюкозы в крови

Для сохранения биоптатов необходима их фиксация в формалине. Поэтому контейнеры, предназначенные для транспортировки образцов тканей, содержат этот фиксатор.

Все контейнеры с биологическим материалом должны иметь маркировку — полное имя пациента, дату рождения и местона-

хождение (отделение, клиника или адрес). Лаборатории получают многие сотни проб каждый день, среди которых могут встречаться два образца или даже более от пациентов с одинаковыми фамилиями. Если результат анализа нужно вернуть, чтобы внести его в медкарту, очень важно, чтобы запись была сделана точно и по ней можно было легко идентифицировать больного.

Неправильно маркированные пробы могут быть не приняты лабораторией, в результате чего пациенту придется заново сдавать анализ, что потребует дополнительных затрат времени и усилий как со стороны больного, так и со стороны медицинского персонала.

ТЕХНИКА БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ СБОРЕ И ТРАНСПОРТИРОВКЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОБ

Все лаборатории имеют собственные утвержденные правила техники безопасности при сборе и транспортировке биологического материала, основанные на предположении, что все собираемые образцы потенциально опасны. Сотрудники, участвующие в этих процедурах, должны знать правила техники безопасности. Среди многих опасностей, которые могут таить пробы биологического материала, особо следует отметить вирусы иммунодефицита человека (ВИЧ) и вирусы гепатитов, способные передаваться при контакте с инфицированной кровью. Туберкулезом можно заразиться при контакте с мокротой больного, а желудочно-кишечными инфекциями — при контакте с зараженными фекалиями. Правильно организованная работа должна максимально снизить риск инфицирования персонала лаборатории и больных. Одной из составляющих хорошей лабораторной практики (GLP) является соблюдение правил техники безопасности. Ниже приведены некоторые общие положения техники безопасности, которые необходимо соблюдать при сборе и транспортировке биологического материала.

- Чтобы снизить риск инфицирования при взятии проб биологического материала, следует использовать одноразовые хирургические перчатки. Открытые раны часто являются воротами для вирусных и бактериальных инфекций.
- Необходимо надежное хранение шприцев и игл. Преимущественно через них и контактирует сотрудник лаборатории с потенциально инфицированной кровью больного.

- Большую и часто серьезную опасность представляет собой нарушение целостности упаковки проб. Ее можно предотвратить, если не заполнять пробирки доверху и использовать надежные колпачки. В большинстве лабораторий разработаны правила, соблюдение которых предотвращает утечку биологического материала.
- Сбор проб должен производиться в соответствии с принятыми в лаборатории правилами.
- Образцы должны транспортироваться в специальных пластиковых контейнерах, имеющих разные отделения для разных типов проб.
- Если известно, что больной инфицирован ВИЧ или вирусами гепатита, при взятии проб используют дополнительные меры защиты (защитные очки, халаты). Пробы от такого пациента должны быть четко маркированы несколькими способами, принятыми в данной лаборатории.

К ВОПРОСУ ОБ ИНТЕРПРЕТАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Известно, что во многих лабораториях методы оценки результатов лабораторных исследований различаются. Все, кто имеет отношение к интерпретации результатов, должны знать, что они могут быть выражены ***количественно***, ***полуколичественно*** и ***качественно***. Например, данные гистологических исследований качественные: они представлены в виде специализированного описания гистологических препаратов, приготовленных из образцов тканей и проанализированных под микроскопом. Гистолог дает клиническую оценку тех или иных микроскопических отклонений конкретного образца от нормы. Результаты микробиологического анализа могут быть и качественными, и полуколичественными. В текстовой части заключения сообщается об идентифицированных патогенных микроорганизмах, а их чувствительность к антибиотикам оценивается полуколичественно. Напротив, результаты биохимических и гематологических исследований являются количественными, выраженными в конкретных цифрах. Как и все другие измеряемые показатели (масса тела, температура, пульс), количественные результаты лабораторных анализов выражаются в определенных единицах измерения.

ЕДИНИЦЫ ИЗМЕРЕНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В КЛИНИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРИЯХ

Международная система единиц (СИ)

Начиная с 1970-х годов XX в., в Великобритании все результаты измерений в научной и клинической практике стараются, насколько это возможно, выражать в единицах СИ (Международная система единиц предложена в 1960 г.). В США для результатов лабораторных исследований продолжают использовать внесистемные единицы, что необходимо учитывать при интерпретации данных, приведенных в американских медицинских

Таблица 2.2. **Основные единицы СИ**

Единица СИ	Мера измерения	Сокращение
Метр	длины	м
Килограмм	массы (веса)*	кг
Секунда	времени	с
Ампер	силы электрического тока	А
Кельвин	термодинамической температуры	К
Моль	количества вещества	моль
Кандела	силы света	Кд

*В данном контексте эти понятия рассматривать как эквивалентные.

изданиях для врачей и среднего медицинского персонала. Из семи основных единиц СИ (табл. 2.2) в клинической практике используют только три:

- метр (м);
- килограмм (кг);
- моль (моль).

Все, безусловно, знакомы с метром как единицей длины и с килограммом как единицей массы или веса. Понятие же моля требует, на наш взгляд, пояснений.

Что такое моль?

Моль — это количество вещества, масса которого в граммах эквивалентна его молекулярной (атомной) массе. Это удобная единица измерения, так как 1 моль любого вещества содержит одинаковое количество частиц — $6{,}023 \times 10^{23}$ (т. н. число Авогадро).

Примеры

Чему равен 1 моль натрия (Na)?
Натрий представляет собой одноатомный элемент с атомной массой 23.
Следовательно, 1 моль натрия равен 23 г натрия.

Чему равен 1 моль воды (H_2O)?
Молекула воды состоит из двух атомов водорода и одного атома кислорода.
Атомная масса водорода равна 1.
Атомная масса кислорода равна 16.
Следовательно, молекулярная масса воды равна $2 \times 1 + 16 = 18$.
Таким образом, 1 моль воды равен 18 г воды.

Чему равен 1 моль глюкозы?
Молекулы глюкозы состоит из 6 атомов углерода, 12 атомов водорода и 6 атомов кислорода.
Молекулярная формула глюкоза записывается как $C_6H_{12}O_6$.
Атомная масса углерода равна 12.
Атомная масса водорода равна 1.
Атомная масса кислорода равна 16.
Следовательно, молекулярная масса глюкоза равна $6 \times 12 + 12 \times$
$\times 1 + 6 \times 16 = 180$.
Таким образом, 1 моль глюкозы равен 180 г глюкозы.

Итак, 23 г натрия, 18 г воды и 180 г глюкозы содержат по $6{,}023 \times 10^{23}$ частиц (атомов в случае натрия или молекул в случае воды и глюкозы). Знание молекулярной формулы какого-либо вещества позволяет использовать моль в качестве единицы его количества. Для некоторых молекулярных комплексов, присутствующих в крови (прежде всего белков), точная молекулярная масса не определена. Соответственно, для них невозможно использовать такую единицу измерения, как моль.

Десятичные кратные и дольные единицы СИ

Если основные единицы СИ слишком малы или велики для измерения показателя, используют десятичные кратные или дольные единицы. В табл. 2.3 представлены наиболее часто используемые для выражения результатов лабораторных исследований вторичные СИ-единицы длины, массы (веса) и количества вещества.

Таблица 2.3. **Вторичные СИ-единицы длины, массы (веса) и количества вещества, используемые в лабораторной практике**

Основная единица длины — метр (м)

Вторичные единицы:
Сантиметр (см) — 1/100 (10^{-2}) метра; 100 см = 1 м

Миллиметр (мм) — 1/1000 (10^{-3}) метра; 1000 мм = 1 м, 10 мм = = 1 см

Микрометр (мкм) — 1/1 000 000 (10^{-6}) метра; 1 000 000 мкм = = 1 м, 10 000 мкм = 1 см, 1000 мкм = 1 мм

Нанометр (нм) — 1/1 000 000 000(10^{-9}) метра; 1 000 000 000 нм = = 1 м, 10 000 000 нм = 1 см, 1 000 000 нм = 1 мм, 1000 нм = 1 мкм

Основная единица массы (веса) — килограмм (кг)

Вторичные единицы:
Грамм (г) — 1/1000 (10^{-3}) килограмма; 1000 г = 1 кг

Миллиграмм (мг) — 1/1000 (10^{-3}) грамма; 1000 мг = 1 г, 1 000 000 мг = 1 кг
Микрограмм (мкг) — 1/1000 (10^{-3}) миллиграмма; 1000 мкг = = 1 мг, 1 000 000 мкг = 1 г, 1 000 000 000 мкг = 1 кг
Нанограмм (нг) — 1/1000 (10^{-3}) микрограмма; 1000 нг = 1 мкг, 1 000 000 нг = 1 мг,
1 000 000 000 нг = 1 г, 1 000 000 000 000 нг = 1 кг
Пикограмм (пг) — 1/1000 (10^{-3}) нанограмма; 1000 пг = 1 нг, 1 000 000 пг = 1 мкг, 1 000 000 000 = 1 мг,
1 000 000 000 000 пг = 1 г

Основная единица количества вещества — моль (моль)

Вторичные единицы:
Миллимоль (ммоль) — 1/1000 (10^{-3}) молей; 1000 ммоль = 1 моль

Микромоль (мкмоль) — 1/1000 (10^{-3}) миллимолей; 1000 мкмоль = = 1 ммоль, 1 000 000 мкмоль = 1 моль

Наномоль (нмоль) — 1/1000 (10^{-3}) микромолей; 1000 нмоль = = 1 мкмоль, 1 000 000 нмоль = 1 ммоль, 1 000 000 000 нмоль = = 1 моль

Пикомоль (пмоль) — 1/1000 (10^{-3}) наномолей; 1000 пмоль = = 1 нмоль, 1 000 000 пмоль = 1 мкмоль, 1 000 000 000 пмоль = = 1 ммоль

Единицы измерения объема

Строго говоря, СИ-единицы объема должны базироваться на метре, например — метр кубический ($м^3$), сантиметр кубический ($см^3$), миллиметр кубический ($мм^3$) и т. д. Однако когда вводили Международную систему единиц, было решено оставить литр в качестве единицы измерения жидкостей, так как эта единица использовалась практически повсеместно и она практически точно равна 1000 $см^3$. Фактически 1 литр равен 1000,028 $см^3$.

Литр (л) по сути является основной СИ-единицей объема. В клинической и лабораторной практике применяются следующие производные от литра единицы объема:

- децилитр (дл) — 1/10 (10^{-1}) литра,
- сантилитр (сл) — 1/100 (10^{-2}) литра,
- миллилитр (мл) — 1/1000 (10^{-3}) литра,
- микролитр (мкл) — 1/1 000 000 (10^{-6}) литра.

Запомните: 1 мл = 1,028 $см^3$.

ЕДИНИЦЫ КОНЦЕНТРАЦИИ

Практически все количественные лабораторные анализы включают определение концентрации того или иного веществ в крови или моче. Концентрацию можно выразить как количество или массу (вес) вещества, содержащееся в определенном объеме жидкости. Единицы концентрации, таким образом, состоят из двух элементов — единиц массы (веса) и единиц объема. Например, если мы взвесили 20 г соли и растворили ее в 1 л (объем) воды, то получился раствор соли с концентрацией 20 г на 1 л (20 г/л). В этом случае единица массы (веса) — это грамм, единица объема — литр, а СИ-единица концентрации — г/л. Если можно точно измерить молекулярную массу вещества (для многих веществ, определяемых в лабораторных условиях она известна), то для расчета концентрации используют единицу количества вещества (моль).

Приведем примеры использования разных единиц для выражения результатов лабораторных анализов.

Что означает фраза: «Натрий плазмы равен 144 ммоль/л»?

Это означает, что в каждом литре плазмы содержится 144 ммоль натрия.

Что означает выражение: «Альбумин плазмы составляет 23 г/л»?

Это означает, что в каждом литре плазмы содержится 23 г альбумина.

Что означает результат: «Железо плазмы составляет 9 мкмоль/л»?

Это означает, что в каждом литре плазмы содержится 9 мкмоль железа.

Что значит запись: «B_{12} плазмы составляет 300 нг/л»?

Это означает, что в каждом литре плазмы содержится 300 нг витамина B_{12}.

Единицы подсчета клеток крови

Большинство гематологических исследований включает подсчет концентрации клеток в крови. В данном случае единицей количества является число клеток, а единицей объема — опять же литр. В норме здоровый человек имеет от 4 500 000 000 000 (т. е. $4{,}5 \times 10^{12}$) до 6 500 000 000 000 (т. е. $6{,}5 \times 10^{12}$) эритроцитов в каждом литре крови. Таким образом, за единицу количества эритроцитов в крови принимают 10^{12}/л. Это позволяет использовать упрощенные цифры, так что на практике можно услышать, как врач говорит пациенту, что у него количество эритроцитов в крови равно 5,3. Это, конечно, не означает, что эритроцитов в крови всего 5,3. На самом деле данный показатель равен $5{,}3 \times \times 10^{12}$/л. Лейкоцитов в крови значительно меньше, чем эритроцитов, поэтому единицей их подсчета является 10^{9}/л.

Колебания нормальных значений

Когда выполнены измерения каких-либо физиологических параметров (например, массы тела, пульса и др.), результаты интерпретируют, сравнивая их с нормальными значениями. Это справедливо и для результатов лабораторных исследований. Для всех количественных тестов определены границы нормальных значений, что помогает оценивать результаты анализа пациента. Биологическое разнообразие не позволяет провести четкие границы между нормальными и ненормальными значениями массы тела, роста или каких-либо показателей крови и мочи. Использование термина «референсные значения» вместо термина «нормальные значения» учитывает это ограничение. Область референсных значений определяется на основании результатов

измерения того или иного показателя в большой популяции практически здоровых («нормальных») людей.

График, приведенный на рис. 2.2, иллюстрирует результаты измерений концентрации гипотетической субстанции X в крови в большой популяции здоровых индивидов (референсная популяция) и у больных с гипотетическим заболеванием Y.

Так как уровень субстанции X обычно растет при заболевании Y, его можно использовать как гематологический показа-

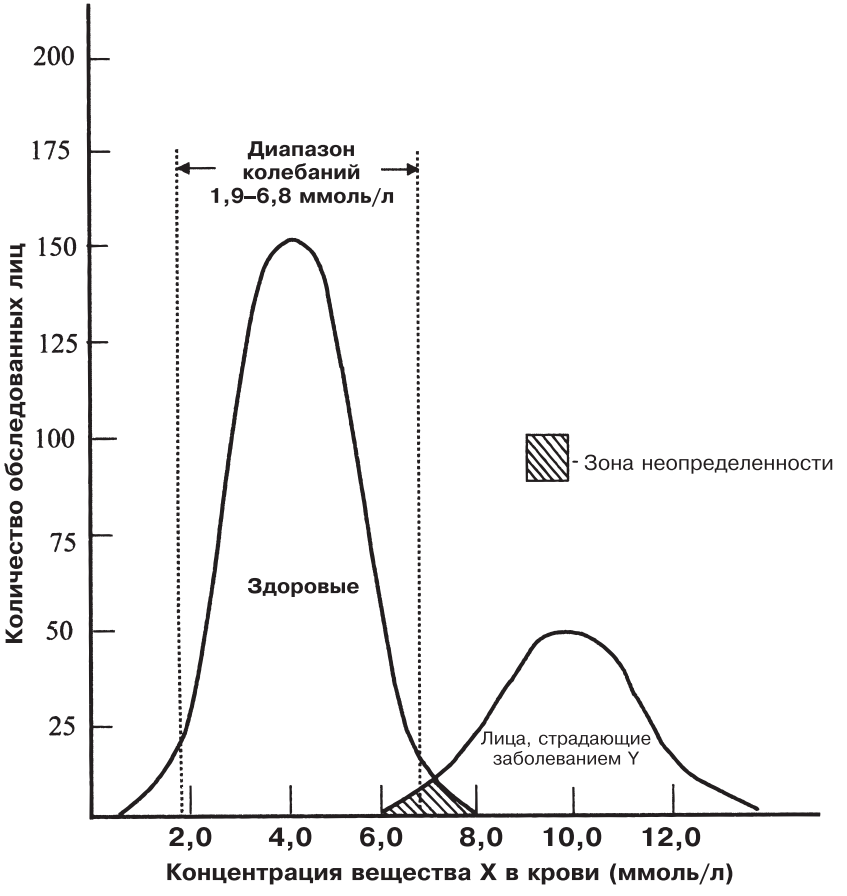


Рис. 2.2. Демонстрация нормального диапазона колебаний концентрации гипотетического вещества X и частичного совпадения величин в группе здоровых лиц и в группе лиц, страдающих условной болезнью Y (см. объяснение в тексте).

тель, подтверждающий диагноз у пациентов с симптомами заболевания Y. График показывает, что концентрация субстанции X у здоровых людей колеблется в пределах от 0,3 до 8 ммоль/л. Вероятность того, что показатель у конкретного пациента находится в нормальных пределах, уменьшается по мере его удаления от среднего показателя в референс-популяции (в данном случае он равен 4,0 ммоль/л). Крайние значения «нормального» диапазона могут на самом деле сопутствовать заболеванию Y. Чтобы учесть это, область нормальных значений определяют, исключая обычно по 2,5% полученных в популяции результатов, лежащих на границах диапазона. Таким образом, референс-диапазон ограничивают 95% результатов, полученных в популяции здоровых людей. В рассмотренном случае он составляет 1,3–6,8 ммоль/л. Используя область нормальных значений, мы можем определить тех, кто болен заболеванием Y. Понятно, что пациенты, у которых концентрация субстанции X выше 8,0 ммоль/л, больны заболеванием Y, а те, у которых этот показатель ниже 6,0 ммоль/л, — нет. Однако показатели от 6,0 до 8,0 ммоль/л, попадающие в заштрихованную зону, не столь определенны. Недостаточная определенность результатов, попадающих в пограничные области, — типичная проблема диагностических лабораторий, которую необходимо учитывать при их интерпретации.

Например, если границы нормальных значений концентрации натрия в крови в данной лаборатории определены от 135 до 145 ммоль/л, то нет сомнений в том, что результат 125 ммоль/л свидетельствует о наличии патологии и необходимости лечения. Напротив, хотя единичный результат 134 ммоль/л выходит за пределы нормы, это еще не означает, что пациент болен. Помните, что у 5% людей (у одного из двадцати) в общей популяции показатели находятся на границах референсного диапазона.

Факторы, влияющие на область нормальных значений

Существуют физиологические факторы, которые могут влиять на границы нормы. К ним относятся:

- возраст пациента;
- его пол;
- беременность;
- время дня, в которое брали пробу.

Так, уровень мочевины в крови повышается с возрастом, а концентрации гормонов различны у взрослых мужчин и женщин. Беременность может изменять результаты тестирования функции щитовидной железы. Количество глюкозы в крови колеблется в течение дня. Многие лекарственные средства и алкоголь влияют так или иначе на результаты анализа крови. Природа и степень физиологических и лекарственных влияний более подробно обсуждаются при рассмотрении соответствующих тестов. В конце концов, на область нормальных значений показателя влияют аналитические методы, используемые в конкретной лаборатории. При интерпретации результатов анализа больного следует ориентироваться на референс-диапазон, принятый в той лаборатории, где этот анализ выполнялся. В данной книге приведены диапазоны нормальных значений показателей, на которые можно ориентироваться как на справочные, однако они сопоставимы с нормами, принятыми в отдельных лабораториях.

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И СПЕЦИФИЧНОСТЬ

Чувствительность и специфичность метода определяют, насколько надежно с его помощью можно ставить или исключать определенный диагноз. Идеальный диагностический тест имеет 100%-ную чувствительность и 100%-ную специфичность. При 100%-ной чувствительности тест выявляет заболевание у всех протестированных больных — ложноотрицательных результатов не бывает. При 100%-ной специфичности тест никогда не будет положительным у лиц, не страдающих данной болезнью, — не бывает ложноположительных результатов. Проиллюстрируем это на примере теста на беременность. Предположим, что его чувствительность равна 99,5%, а специфичность — 99,7%. Если протестировать 1000 беременных женщин, то в 995 случаях результат будет положительным, а у 5 женщин — ложноотрицательным. Если протестировать 1000 небеременных женщин, то в 997 случаев результат будет отрицательным, а у 3 женщин — ложноположительным.

На самом деле лишь очень немногие тесты обладают 100%-ной чувствительностью и 100%-ной специфичностью, но, безусловно, чем ближе тест к идеальному, тем он более надежен.

КРИТИЧЕСКИЕ ЗНАЧЕНИЯ

Если результаты лабораторного исследования выходят за границы нормы, медицинская сестра должна знать, при каких значениях показателя требуется немедленная медицинская помощь. Нужно ли немедленно извещать врача в таких случаях? Концепция критических значений (иногда неоправданно называемых «паническими») помогает принять в этой области правильное решение. Критические значения определяются при таком патофизиологическом состоянии, которое настолько отличается от нормального, что является жизнеугрожающим, если не принять соответствующих экстренных мер [1]. Не все тесты имеют критические значения показателей, но там, где они есть, вы сможете найти их в этой книге наряду с областью нормальных значений. Как и границы нормы, области критических значений определяются для условий каждой конкретной лаборатории. Как при интерпретации результатов анализа данного пациента важно использовать нормы именно той лаборатории, в которой производилось исследование, так и медсестрам следует руководствоваться локальным протоколом, принятым в отношении критических значений показателей.

РАЗЛИЧИЯ МЕЖДУ СЫВОРОТКОЙ И ПЛАЗМОЙ

На протяжении всей книги будут использоваться термины «сыворотка крови» (или просто сыворотка) и «плазма крови» (или просто плазма). Поэтому важно уже во вступительной главе дать точные определения этим понятиям. Кровь состоит из клеток (эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов), суспендированных в жидкости, которая представляет собой раствор многих различных неорганических и органических веществ. Эта и есть та жидкость, которая анализируется в большинстве биохимических и некоторых гематологических тестах. Первым этапом выполнения всех этих тестов является отделение жидкой части крови от клеток. Физиологи называют жидкую часть крови плазмой. Свертывание крови осуществляется при превращении растворенного в ней белка фибриногена в нерастворимый фибрин. Надосадочная жидкость, уже не содержащая фибриноген после свертывания крови, называется сывороткой. Различие между плазмой и сывороткой детерминируется типом пробирки, в которую собирают кровь. Если для этой цели используют обычную пробирку без всяких добавок, то кровь сворачивается и образу-

ется сыворотка. Если же в пробирку добавлены антикоагулянты, кровь остается жидкой (не сворачивается). Жидкая часть крови, которая остается после удаления клеток, называется плазмой. За некоторыми важными исключениями (прежде всего это коагуляционные тесты), результаты исследования сыворотки и плазмы в сущности одинаковы. Поэтому выбор сыворотки или плазмы в качестве материала для анализа — прерогатива лаборатории.

История болезни 1

На второй день после факультативной операции 46-летний Алан Говард почувствовал себя плохо. У него взяли кровь для проведения биохимического анализа и общего анализа крови. Среди полученных результатов были следующие:

		Референс-диапазон
Натрий плазмы	135 ммоль/л	135–145
Калий плазмы	8,0 ммоль/л	3,5–5,2
Бикарбонат плазмы	28 ммоль/л	22–26
Мочевина плазмы	5,5 ммоль/л	2,5–6,6
Кальций плазмы	1,1 ммоль/л	2,35–2,75

Общий анализ крови в норме. Обнаружив, что концентрации калия и кальция у пациента существенно отличаются от нормы, медсестра немедленно информировала об этом домашнего врача, который взял кровь на анализ повторно. Через 20 мин из лаборатории телефонировали о том, что показатели нормализовались. Оказалось, что сотрудник, бравший первую пробу крови, налил в пробирку, предназначенную для выполнения общего анализа, слишком много крови и потому слил ее излишек (так, чтобы уровень опустился до нужной метки) в пробирку, предназначенную для выполнения биохимического анализа. Могло ли это стать причиной зарегистрированных отличий концентрации калия и кальция от нормы?

Обсуждение истории болезни

Кровь, взятая для подсчета форменных элементов, должна быть защищена от свертывания. Для этого в пробирку добавляют антикоагулянт, называемый калиевой солью ЭДТА ($К^+$-ЭДТА). Это

вещество ведет себя в растворе как хелатирующий агент, эффективно связывающий ионы кальция. Помимо предохранения крови от свертывания, K^+-ЭДТА имеет два побочных эффекта: повышение концентрации калия и понижение уровня кальция в крови. В небольшой по объему пробе крови, предназначенной для автоматического анализа крови, содержалось достаточно много антикоагулянта для того, чтобы существенно увеличить уровень калия и снизить концентрацию кальция. Эта история болезни демонстрирует, что кровь, стабилизированная K^+-ЭДТА, не удобна для определения уровня калия и кальция. Она является примером того, как ошибки в ходе взятия проб оказывают существенное влияние на результат лабораторного исследования. В данном случае полученные результаты были несовместимы с жизнью, поэтому ошибку быстро выявили. Если же изменения результатов вследствие нарушений процедур взятия и транспортировки образцов биологического материала не столь велики, они могут оказаться незамеченными и, следовательно, принести больший вред.

Цитируемая литература

1. Emancipator K. (1997) Critical values — ASCP Practice Parameter. *Am. J. Clin. Pathol.* **108:** 247–53.

Дополнительная литература

McCall R. E. & Tankersley C. M. (1998) *Phlebotomy Essentials* (2nd edn). Philadelphia: Lippincott.

Campbell J. (1995) Making sense of the technique of venepuncture. *Nursing Times* 91(31): 29–31.

Shan V. & Tadido A. (2005) Neonatal blood sampling. *www.bloodgas.org*.

Ravel R. (1995) Various factors affecting laboratory test interpretation. In *Clinical Laboratory Medicine*, 6th edn, pp. 1–8. Mosby, Missouri

Долгов В. В., Ованесов Е. Н., Щетникович К. А. Фотометрия в лабораторной практике. — Тверь: Триада, 2004. — 192 с.

Долгов В. В., Ракова Н. Г., Колупаев В. Е., Рытикова Н. А. Иммуноферментный анализ в клинико-диагностических лабораториях. — Тверь: Триада, 2007. — 123 с.

Долгов В. В., Селиванова А. В. Биохимические исследования в клинико-диагностических лабораториях ЛПУ первичного звена здравоохранения. — Тверь: Триада, 2006. — 200 с.

Долгов В. В., Шевченко О. П., Шарышев А. А., Бондарь В. А. Турбидиметрия в лабораторной практике. — Тверь: Триада, 2007. — 175 с.

Обеспечение качества лабораторных исследований. Преаналитический этап. / Под ред. проф. Меньшикова В. В. — М.: Лабинформ, 1999. — 320 с.

Часть II

Биохимические тесты

Глава 3. Определение глюкозы в крови

Наиболее важное значение определение концентрации глюкозы в крови имеет для диагностики и мониторирования лечения диабета — распространенного хронического метаболического заболевания, которое поражает людей независимо от возраста. По последним оценкам, в Англии диабетом страдают 2,1 млн человек (4,4% населения) [1] с учетом того, что у 1 млн из них заболевание не диагностировано. Заболеваемость диабетом растет во всем мире [2]. Прогнозируется, что к 2010 г. в Великобритании диабетом будут болеть 5,2% населения [1]. Как вы увидите дальше, отклонения уровня глюкозы от нормы еще не означают, что пациент страдает диабетом.

НОРМАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Углеводы, входящие в состав пищи, поставляют нам около 60% требуемой энергии. В желудочно-кишечном тракте сложные углеводы пищи (в основном полисахарид крахмал) расщепляются (перевариваются) ферментами до простых молекул, которые всасываются в кровь. Это так называемые «моносахариды» — глюкоза, фруктоза и галактоза. Из них в организме наиболее широко представлена глюкоза, на долю которой приходится до 80% абсорбированных моносахаридов. Кроме того, большая часть фруктозы и галактозы также превращается в глюкозу. Таким образом, все поступающие с пищей углеводы фактически метаболизируются до глюкозы. Большинство клеток в организме человека, когда потребность в глюкозе велика, а ее поступление ограничено (например, при голодании), способно превращать в глюкозу неуглеводные продукты (жиры и белки)*.

* Процесс глюконеогенеза осуществляют клетки печени и почек, а также в 1–3% некоторых клетках кишечника. — *В. Э.*

Почему важна глюкоза?

Глюкоза может функционировать только внутри клеток, где она играет роль источника энергии.

В каждой клетке аэробного организма энергия запасается в результате метаболического окисления глюкозы в присутствии кислорода до диоксида углерода (углекислого газа) и воды. В ходе этого процесса энергия, аккумулируемая в молекуле глюкозы, используется для образования макроэргического (энергоемкого) соединения — аденозинтрифосфата (АТФ) из аденозиндифосфата (АДФ). Энергия, заключенная в молекуле АТФ, в дальнейшем используется для осуществления многих биохимических реакций внутри клетки (рис. 3.1).

Катаболизм глюкозы с запасанием энергии в виде макроэргических связей молекулы АТФ происходит в клетках по двум метаболическим путям (рис. 3.2)*.

Процесс начинается с гликолиза, в котором глюкоза в ходе 10 последовательных ферментативных реакций превращается в пировиноградную кислоту (пируват). Судьба пирувата зависит от относительной оксигенации клетки. При нормальном содержании кислорода пируват в митохондриях превращается в вещество, называемое ацетилКоА (ацетил-коэнзим А), которое вступает в цикл Кребса и конденсируется с другой кислотой — щавелевоуксусной (оксалоацетат), образуя лимонную кислоту. В последующих девяти ферментативных реакциях молекула лимонной кислоты превращается снова в молекулу оксалоацетата, которая может вновь конденсироваться с ацетилКоА, поставляемым катаболическим превращением глюкозы.

При катаболизме одной молекулы глюкозы в присутствии кислорода образуется 2 молекулы пирувата и 8 молекул АТФ. При дальнейшем превращении двух молекул пирувата в пируватдегидрогеназном комплексе и цикле Кребса и сочетанной работе дыхательной цепи синтезируется еще 30 молекул АТФ. Таким образом, окисление одной молекулы глюкозы до CO_2 и H_2O сопровождается образованием 38 молекул АТФ с макроэргическими связями.

---

* 1 — катаболизм глюкозы в отсутствие кислорода с образованием 2 молекул лактата и 2 молекул АТФ (гликолиз — путь Эмбдена–Мейрегофа); 2 — катаболизм глюкозы в присутствии кислорода, когда сопряженная работа цикла Кребса и дыхательного пути позволяют получить 38 молекул АТФ и конечные метаболиты в виде CO_2 и H_2O. — *В. Э.*

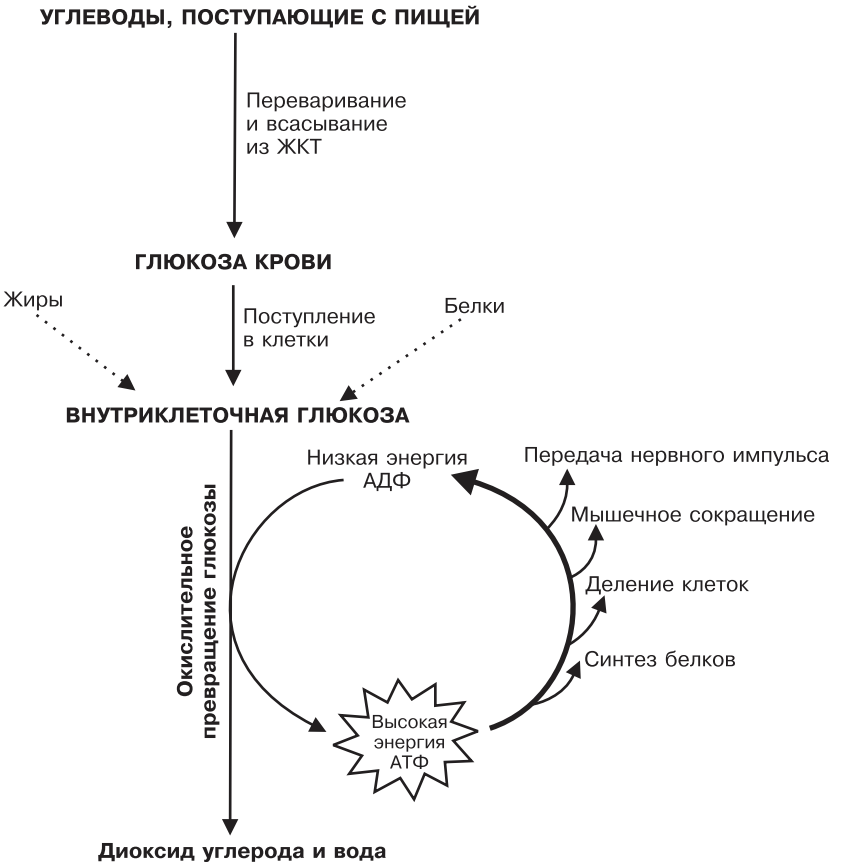


Рис. 3.1. Глюкоза играет центральную метаболическую роль внутри клеток, обеспечивая энергией многие химические реакции, требующиеся для осуществления клеточных функций

При недостатке кислорода глюкоза может окисляться в процессе гликолиза, но пируват не поступает в митохондрии, имеющие ферменты пируватдегидрогеназного комплекса и цикла Кребса. Он превращается в цитоплазме в молочную кислоту (лактат). Накопление молочной кислоты в крови (лактоацидоз) — причина метаболического ацидоза (см. гл. 7), который сопровождает многие патологические процессы, ассоциирующиеся с недостаточной перфузией тканей и, следовательно, относительной тканевой гипоксией. Лактоацидоз — прямое следствие анаэробного гликолиза, т. е. гликолиза в тканях с недостаточной оксигенацией.

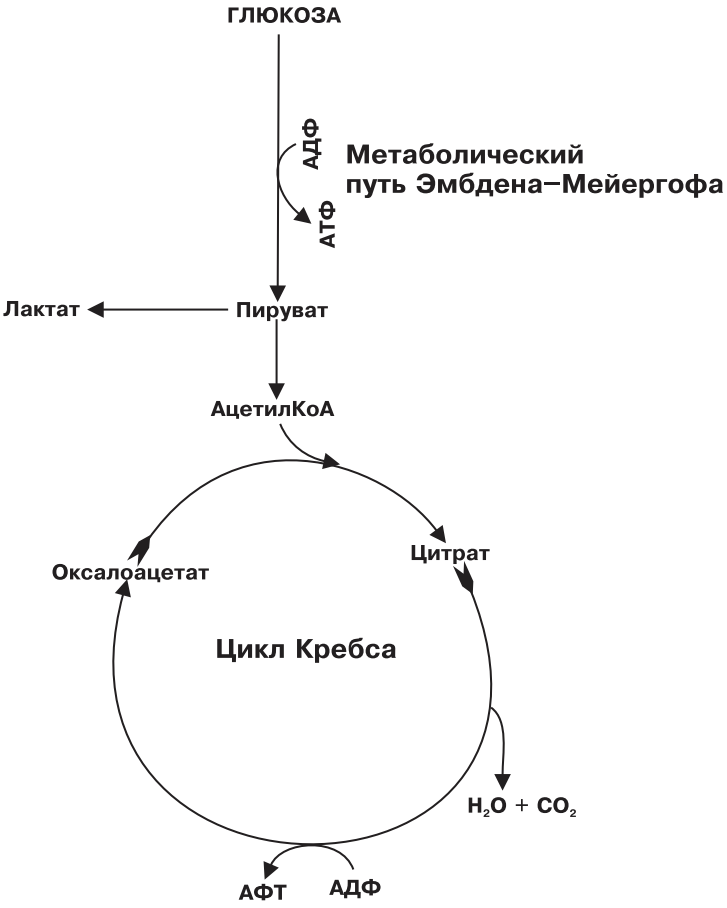


Рис. 3.2. Упрощенная схема внутриклеточного окисления глюкозы

Важность поддержания нормального уровня глюкозы в крови

В отличие от всех других тканей головной мозг не способен синтезировать и депонировать глюкозу и потому всецело зависит от ее поступления из крови для обеспечения своих энергетических нужд. Для нормального функционирования мозга необходимо поддержание уровня глюкозы в крови на минимальном уровне — около 3,0 ммоль/л. Это очень важно, однако надо помнить, что концентрация сахара в крови не должна быть слишком вы-

сокой. Глюкоза — это осмотически активное вещество. Это означает, что при возрастании ее содержания в крови вслед за ней (в соответствии с законами осмоса) в кровь поступает вода из тканей, что приводит к относительной дегидратации. Чтобы компенсировать этот потенциально опасный эффект, почки начинают выводить глюкозу с мочой, когда ее уровень превышает определенное значение, называемое почечным порогом (обычно это 10,0–11,0 ммоль/л). При этом организм теряет важный источник энергии, который представляет собой глюкоза. Следовательно, в норме концентрация глюкозы в крови не должна превышать пороговые значение, иначе организм будет терять важный источник энергии, но и не должна опускаться ниже определенного уровня, обеспечивающего нормальное функционирование головного мозга.

Глюкоза может депонироваться

Хотя как источник энергии глюкоза требуется всем клеткам, различия в потребностях между ними могут быть очень существенны. Различаются также потребности клеток одного типа в разное время суток. Так, потребности мышечных клеток (миоцитов) в глюкозе наиболее высоки во время выполнения физических упражнений и минимальны во время сна. Необходимость в глюкозе не всегда совпадает по времени с приемом пищи, поэтому поступающая с пищей глюкоза должна запасаться впрок для дальнейшего использования по мере необходимости. Большинство клеток человеческого организма способно запасать глюкозу в ограниченных количествах, но основными депо глюкозы являются три типа клеток:

- печеночные;
- мышечные;
- адипоциты (клетки жировой ткани).

Эти клетки способны захватывать глюкозу из крови, когда потребность в ней мала, а содержание высоко (после еды), и, напротив, высвобождать, если потребность в ней возрастает, а содержание падает (в перерывах между приемами пищи).

Клетки печени и миоциты запасают глюкозу в виде гликогена, представляющего собой высокомолекулярный полимер глюкозы. Ферментативный процесс синтеза гликогена из глюкозы называется гликогенезом. Обратный процесс — гликоге-

нолиз — позволяет глюкозе покидать депо и стимулируется в ответ на снижение уровня сахара в крови. Глюкоза может поступать в жировые клетки, где в процессе липогенеза происходит ее превращение в глицерин, вовлекающийся в состав триглицеридов (запасную форму жиров). Для обеспечения клеток энергией триглицериды могут мобилизовываться в процессе липолиза, но это происходит только после того, как исчерпаны запасы гликогена. Таким образом, гликоген обеспечивает краткосрочное депонирование глюкозы, а жиры — долгосрочное.

Как поддерживается нормальный уровень глюкозы в крови?

Несмотря на значительные колебания в поступлении и утилизации глюкозы в течение дня, ее уровень в крови обычно не поднимается выше 8,0 и не опускается ниже 3,5 ммоль/л. На рис. 3.3 продемонстрированы типичные суточные колебания концентрации глюкозы в крови.

Сразу после еды уровень глюкозы в крови повышается, так как сахар, содержащийся в продуктах питания, всасывается из кишечника. Глюкоза захватывается клетками организма для удовлетворения их энергетических потребностей. Клетки печени и миоциты запасают избыточное количество глюкозы в виде молекул гликогена. Между приемами пищи содержание глюкозы в крови понижается, и она мобилизуется из депо для поддержания минимально необходимого уровня в крови. Если требуется, глюкоза может быть получена и из неуглеводных источников (например, белков) в процессе так называемого глюконеогенеза. Как захват глюкозы клетками, так и все ее метаболические превращения (гликогенез, гликогенолиз и др.) находятся под контролем гормонов, секреция которых зависит от уровня сахара в крови.

Гормональный контроль концентрации глюкозы в крови

Наиболее важными регуляторами уровня глюкозы в крови являются гормоны поджелудочной железы инсулин и глюкагон. Инсулин способствует снижению содержания глюкозы в крови при помощи следующих механизмов:

- способствуя захвату глюкозы из крови клетками организма (захват клетками печени и центральной нервной системы не зависит от инсулина);
- стимулируя внутриклеточную метаболизацию глюкозы до пирувата (гликолиз);
- активируя образование гликогена из глюкозы в печени и мышцах (гликогенез);
- стимулируя образование триглицеридов из глюкозы в адипоцитах (липогенез);
- ингибируя продукцию глюкозы из неуглеводных продуктов (глюконеогенез).

Инсулин секретируется так называемыми β-клетками поджелудочной железы в ответ на увеличение концентрации глюкозы в крови и действует посредством связывания с инсулиновыми рецепторами на поверхности инсулинчувствительных клеток. Нормальный гормональный ответ на повышение уровня сахара в крови зависит, таким образом:

- от выработки адекватного количества инсулина, то есть от нормального функционирования β-клеток поджелудочной железы;
- от количества и функциональной активности инсулиновых рецепторов на поверхности инсулинчувствительных клеток.

Если какое-либо из этих условий нарушено, концентрация глюкозы в крови будет повышена.

Глюкагон — антагонист инсулина, секретируемый β-клетками поджелудочной железы в ответ на уменьшение концентрации глюкозы в крови. В противоположность эффекту инсулина, эффект глюкагона заключается в повышении уровня сахара в крови при участии следующих механизмов:

- усиление распада гликогена в печени (гликогенолиз);
- увеличение внутриклеточного синтеза глюкозы из неуглеводных продуктов (глюконеогенез).

Как видно на рис. 3.3, концентрация глюкозы в крови возрастает после еды вследствие всасывания углеводов пищи. Повышенный уровень глюкозы стимулирует секрецию инсулина поджелудочной железой. При участии различных механизмов инсулин снижает уровень сахара в крови. В свою очередь это приводит к индукции секреции глюкагона, что влечет за собой

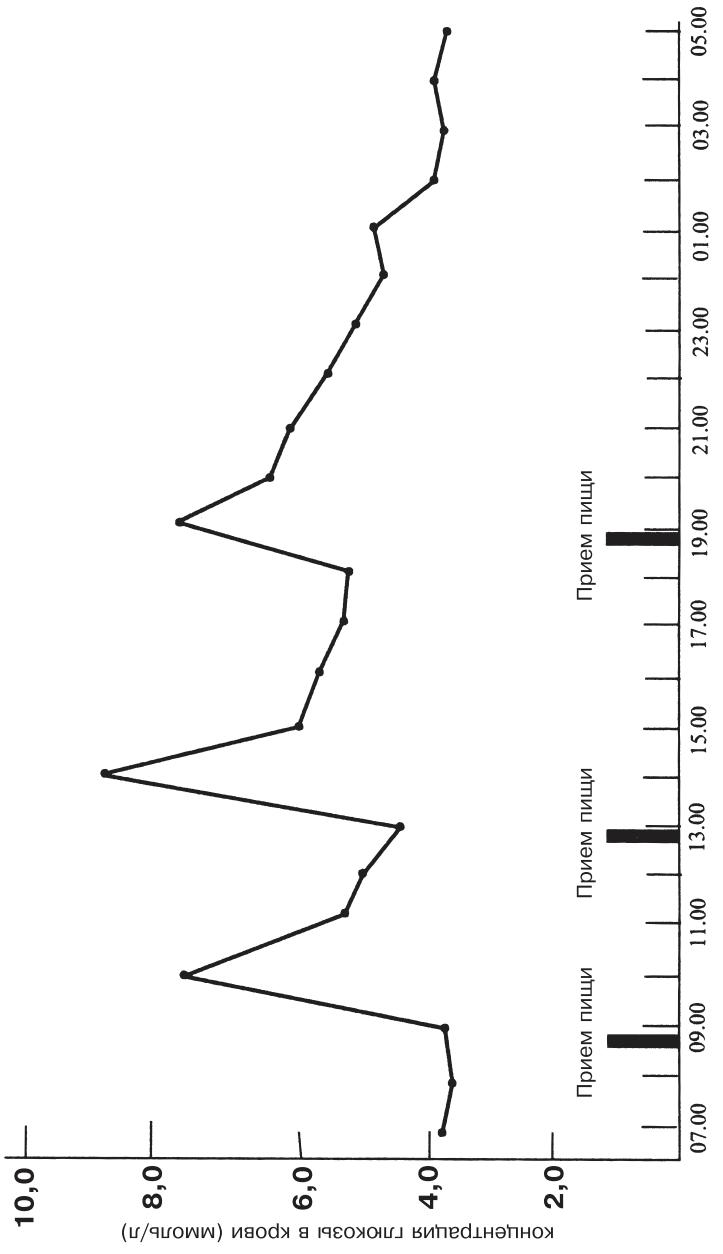


Рис. 3.3. Типичные суточные изменения уровня глюкозы в крови у здорового человека

уменьшение содержания глюкозы. Постоянный синергизм этих двух оппозитных механизмов позволяет поддерживать оптимальную концентрацию глюкозы в крови.

В ответ на низкое содержание глюкозы в крови или на стресс вырабатываются еще три гормона. Это:

- кортизол, синтезируемый корой надпочечников;
- адреналин (эпинефрин), синтезируемый в мозговом веществе надпочечников;
- гормон роста, секретируемый передней долей гипофиза.

Все они увеличивают уровень глюкозы в крови. Таким образом, четыре гормона способствуют увеличению уровня сахара, не позволяя ему опускаться слишком низко, и только один инсулин предотвращает излишнее увеличение концентрации сахара в крови. Это обстоятельство отражает важность обеспечения минимального уровня глюкозы в крови для нормального функционирования головного мозга. В табл. 3.1 резюмирована роль гормонов в регуляции концентрации глюкозы в крови.

Таблица 3.1. **Гормоны, участвующие в регуляции уровня сахара в крови**

Гормон	Место продукции и высвобождения	Высвобождается в ответ на	Основные эффекты в отношении уровня сахара в крови
Инсулин	Поджелудочная железа (β-клетки)	Повышенный уровень глюкозы в крови	Понижает
Глюкагон	Поджелудочная железа (α-клетки)	Пониженный уровень глюкозы в крови	Повышает
Адреналин (эпинефрин)	Надпочечники (мозговое вещество)	Стресс	Повышает
Кортизол	Надпочечники (кора)	Пониженный уровень глюкозы в крови и/или стресс	Повышает
Гормон роста	Передняя доля гипофиза	Пониженный уровень глюкозы в крови и/или стресс	Повышает

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ В ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ ИЛИ В ПЛАЗМЕ КРОВИ

ПОДГОТОВКА ПАЦИЕНТА

Если проводится тестирование уровня глюкозы в крови натощак, то пациент не должен принимать пищу по крайней мере в течение 12 ч до взятия крови. В других случаях никакой специальной подготовки пациента не требуется.

ВРЕМЯ ВЗЯТИЯ КРОВИ

Уровень глюкозы в крови изменяется в течение дня: он наиболее высокий в течение часа после приема пищи, а самый низкий утром перед завтраком. Для правильной интерпретации результатов на направлении должно быть указано время взятия крови. Пробы могут быть взяты «случайно» (без привязки к приему пищи), натощак (после ночного голодания) или через 2 ч после еды.

ПОДГОТОВКА ОБРАЗЦА

2 мл венозной крови собирают в специальную пробирку, содержащую консервант глюкозы (натрия фторид) и антикоагулянт (калия оксалат). Фторид является ферментным ядом, который эффективно предотвращает гликолиз в эритроцитах, сохраняя тем самым имеющуюся концентрацию глюкозы в крови. Антикоагулянт не дает крови свертываться. Смешивать кровь с этими реагентами следует осторожно, аккуратно переворачивая пробирку. Уровень глюкозы можно измерять непосредственно в цельной крови или в плазме (жидкости, которая остается после удаления кровяных клеток).

НОРМЫ:

уровень глюкозы в крови натощак	3,5–5,0 ммоль/л;
уровень глюкозы в крови не натощак	3,5–8,0 ммоль/л;
уровень глюкозы в крови через 2 ч после еды	должен вернуться к нормальным значениям в крови натощак

Внимание! Уровень глюкозы в плазме крови на 10–15% выше, чем в цельной крови.

Окончание на след. стр.

Окончание

ТЕРМИНЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ИНТЕРПРЕТАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ АНАЛИЗА:

- нормогликемия — нормальный уровень глюкозы в крови или плазме;
- гипергликемия — повышенный уровень глюкозы в крови или плазме;
- гипогликемия — пониженный уровень глюкозы в крови или плазме.

КРИТИЧЕСКИЕ ЗНАЧЕНИЯ

Это значения < 2,2 ммоль/л и > 25,0 ммоль/л. Тяжелая гипогликемия, особенно у младенцев, ассоциируется с высоким риском повреждения головного мозга. Тяжелая гипергликемия может быть следствием острых жизнеугрожающих осложнений диабета, диабетического кетоацидоза или гиперосмотической (некетоновой) комы.

ПРИЧИНЫ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ

Патологические изменения уровня глюкозы в крови — практически всегда результат недостатка или избытка одного из гормонов, участвующих в регуляции этого процесса. Наиболее важной причиной гипергликемии является сахарный диабет.

Сахарный диабет

Сахарный диабет характеризуется гипергликемией, возникающей вследствие абсолютной или относительной инсулиновой недостаточности. Глюкоза накапливается в крови, так как не может проникать в клетки (за исключением клеток печени и головного мозга) в отсутствие эффективного инсулинового ответа. Клетки испытывают относительную недостаточность глюкозы. Существует два основных типа сахарного диабета. 10–15% больных страдают диабетом 1-го типа (инсулинзависимым), при котором гипергликемия возникает вследствие инсулиновой недостаточности, обусловленной аутоиммунной деструкцией инсулинпродуцирующих (β) клеток поджелудочной железы. Остальным больным ставят диагноз диабета 2-го типа (инсулиннезависимого), при котором основной проблемой является не недос-

Таблица 3.2. **Основные различия между диабетом 1-го и 2-го типов**

Диабет 1-го типа (инсулинзависимый сахарный диабет, ИЗСД)	**Диабет 2-го типа** (инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНЗСД)
Обычно диагноз ставится в детстве	Обычно диагноз ставится взрослому
Инсулина мало или нет вообще	Продукция инсулина в норме или усилена
Более редкий тип (10–15% больных диабетом)	Гораздо более частый тип (85–90% больных диабетом)
Генетические факторы имеют меньшее значение, чем при диабете 2-го типа	Генетическая предрасположенность — очень часто носит семейный характер
Обычно нет ожирения, больные могут быть худыми	Часто сопутствует ожирение
Кетоацидоз может быть первым проявлением болезни или проявляться после постановки диагноза	Кетоацидоз возникает крайне редко
Абсолютная зависимость от инъекций инсулина	Нет абсолютной зависимости от инсулина; обычно назначают специальную диету и пероральные сахароснижающие средства

таточная продукция инсулина (у большинства больных концентрация инсулина даже повышена), а его неэффективность. Этот феномен называется инсулиновой резистентностью. Некоторые различия между диабетом 1-го и 2-го типов отражены в табл. 3.2.

Во время нормально протекающей беременности возникают многочисленные гормональные изменения, предрасполагающие к гипергликемии и, следовательно, к развитию сахарного диабета. По разным оценкам (в зависимости от используемых критериев), от 1 до 14% беременных женщин страдают транзиторным диабетом. Если диагноз диабета ставят во время беременности, его называют гестационным диабетом. Этот диагноз не касается женщин с диагностированным до наступления беременности диабетом 1-го или 2-го типа. Как правило, при гестационном диабете в конце беременности, когда гормональные уровни возвращаются к фоновым, исчезают и проявления болезни. Однако у 30–50% женщин с гестационным диабетом в анамнезе в дальнейшем развивается диабет 2-го типа [3].

Таблица 3.3. **Наиболее распространенные причины развития вторичного диабета**

Первичное заболевание	Механизм развития патологии	Гормональные эффекты	Эффект в отношении уровня глюкозы в крови
Акромегалия (гигантизм)	Опухоль	Увеличение продукции гормона роста	Увеличение
Феохромоцитома	Как правило, опухоль мозгового вещества надпочечников	Увеличение продукции адреналина	Увеличение
Синдром Кушинга	Гиперфункция коры надпочечников	Увеличение продукции кортизола	Увеличение
Гемохроматоз	Повреждение поджелудочной железы вследствие накопления в ней железа	Уменьшение продукции инсулина	Увеличение
Хронический панкреатит	Повреждение поджелудочной железы вследствие воспаления	Уменьшение продукции инсулина	Увеличение

Кроме сахарного диабета 1-го и 2-го типов и гестационного диабета выделяют четвертую группу больных, у которых диабет является следствием определенного первичного заболевания. Эти больные с так называемым вторичным диабетом составляют очень маленький процент от общей популяции диабетиков. В этом случае при успешном лечении основного заболевания признаки диабета исчезают. В табл. 3.3 приведены основные причины вторичного сахарного диабета.

Вне зависимости от типа диабета в отсутствие лечения у больных сохраняется гипергликемия. Устойчиво нормальный уровень глюкозы в крови исключает диагноз диабета.

Признаки и симптомы диабета

Если в крови уровень глюкозы нормальный, в моче она не обнаруживается. Если же содержание сахара в крови превышает почечный порог, который для большинства людей (и диабетиков, и

недиабетиков) равен 10–12 ммоль/л, глюкоза начинает выводиться с мочой. Благодаря выраженному осмотическому эффекту глюкозы вода начинает поступать вслед за ней, что вызывает полиурию (увеличение объема мочи) и потенциально — дегидратацию, стимулирующую центр жажды в мозгу с последующим увеличением потребления воды. По этому механизму тяжелая гипергликемия вызывает 5 классических симптомов нелеченого диабета:

- выведение глюкозы с мочой (глюкозурия);
- увеличение количества мочи (полиурия), частое опорожнение мочевого пузыря ночью (никтурия);
- жажда;
- увеличение объема потребляемой жидкости (полидипсия);
- дегидратация (только если компенсаторная полидипсия недостаточна для восполнения потерь жидкости с мочой).

Диабет 2-го типа имеет длительный субклинический период без проявления симптомов и поэтому часто диагностируется по увеличенному количеству сахара в крови или глюкозурии при профилактических осмотрах. Диабет ассоциируется с повышенным риском инфицирования определенными бактериями или грибами (фурункулез, инфекции мочевого тракта, кандидоз пениса у мужчин — баланит, инфекции женского генитального тракта — вагинит). Эти инфекции могут быть первым признаком диабета 2-го типа.

Патология поджелудочной железы, вызывающая диабет 1-го типа, проявляется в раннем возрасте. Так как с течением времени такое повреждение прогрессирует, инсулиновая недостаточность постепенно становится настолько значительной, что начинают проявляться клинические признаки — обычно в детстве или ранней юности. Первым проявлением диабета может быть диабетический кетоацидоз — острое, угрожающее жизни состояние очень тяжелой инсулиновой недостаточности, спровоцированное инфекцией или другими интеркуррентными заболеваниями.

Диабетический кетоацидоз

В отсутствие инсулина глюкоза не может проникать в клетки различных тканей, кроме мозга и печени, и, следовательно, требуется другой источник энергии для выживания. Таким альтернативным источником являются жиры (триглицериды), запаса-

ющиеся в адипоцитах — клетках жировой ткани. Многие из симптомов кетоацидоза являются результатом мобилизации жиров для обеспечения энергетических потребностей клеток в отсутствие глюкозы. Первый этап получения энергии из жиров — это расщепление триглицеридов (липолиз) с высвобождением жирных кислот. Жирные кислоты транспортируются из адипоцитов через кровь во все клетки организма (кроме мозга. — *В. Э.*), где они утилизируются как источник энергии. В печени жирные кислоты также окисляются. В митохондриях они подвергаются процессу β-окисления с образованием ацетилКоА, поступающего в цикл Кребса. Сопряжение цикла с дыхательной цепью позволяет получить достаточно большое количество молекул АТФ. Избыточное количество молекул ацетилКоА вынуждено направляться на синтез ацетоацетата. Он метаболизируется до 3-гидроксибутирата и ацетона, которые вместе с ацетоацетатом называют кетоновыми телами. Все они являются обычными продуктами обмена жиров, которые в норме метаболизируются дальше. При диабетическом кетоацидозе, однако, они накапливаются в крови и выводятся с мочой. Часть избыточного ацетона выводится через легкие, поэтому его запах может чувствоваться в воздухе, выдыхаемом больным диабетом. Другие кетоновые тела по химическому строению относятся к кислотам (кетокислотам), и их избыток в крови приводит к нарушению нормальных гомеостатических механизмов, поддерживающих уровень pH, что выражается в развитии метаболического ацидоза (см. гл. 6).

Естественный механизм компенсации метаболического ацидоза — усиление дыхания (гипервентиляция), что позволяет выводить избыток углекислого газа из крови и, следовательно, поддерживать нормальное значение pH. У больных кетоацидозом он проявляется в виде глубокого дыхания (дыхание Куссмауля). В заключение заметим, что кроме имеющихся в результате гипергликемии симптомов (глюкозурия, полиурия, жажда, полидипсия и дегидратация) больные с диабетическим кетоацидозом имеют:

- кетоны в крови и моче (кетонемия, кетонурия);
- запах ацетона при дыхании;
- метаболический ацидоз (низкий уровень pH крови);
- гипервентиляцию (дыхания Куссмауля);
- нередко гипотензию из-за существенного нарушения водного и электролитного баланса в моче и рвоты (обычной для диабетического кетоацидоза).

Без лечения симптомы у больных диабетом прогрессивно нарастают, что неминуемо приводит к развитию комы. Уменьшение объема крови вследствие недостатка жидкости вызывает нарушение перфузии почек, поэтому если объем крови не восполняется немедленно, может развиться острая почечная недостаточность.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ДИАБЕТА

Критерии лабораторной диагностики диабета базируются на рекомендациях ВОЗ, сформулированных в 1985 г. [4] и пересмотренных в 1998 г. в соответствии с рекомендациями Американского диабетического общества [5]. Последний вариант был одобрен в Великобритании в июне 2000 г. Диагноз диабета ставят, если в единственном анализе крови натощак уровень глюкозы оказался ≥ 6,1 ммоль/л (≥ 7,0 ммоль/л плазмы) или в обычном анализе (не натощак!), по крайней мере, дважды он превышал 10 ммоль/л (11 ммоль/л плазмы). У некоторых пациентов (их меньшинство) уровень глюкозы в крови хотя и выше нормального, но недостаточно высок, чтобы проявлялись признаки диабета. Этим пациентам показано выполнение глюкозотолерантного теста (ГТТ).

ГЛЮКОЗОТОЛЕРАНТНЫЙ ТЕСТ

Принцип ГТТ заключается в измерении уровня глюкозы до и после нагрузки глюкозой в стандартной дозе (75 г) на голодный желудок.
Подготовка пациента. По крайней мере за 3 дня до проведения ГТТ пациент должен соблюдать обычную углеводную диету (более 150 г углеводов в день). Тест проводят утром, после ночного голодания не менее 12 ч. Пациент может не ограничивать себя в потреблении воды. Курение в день проведения теста запрещено.
Протокол. Для определения исходного уровня глюкозы у больного берут кровь натощак. Затем растворяют 75 г глюкозы в 300 мл воды и дают ее выпить пациенту (более удобно использовать Lucozade — 353 мл). Через 2 ч берут второй образец крови для определения концентрации глюкозы.
Интерпретация. В норме сразу после нагрузки глюкозой ее концентрация в крови возрастает, что стимулирует секрецию инсулина. Это в свою очередь снижает концентрацию глюкозы в крови, так что уже через 2 ч ее уровень практически возвращается к исходному. В табл. 3.4 объясняется, как результаты ГТТ используются в диагностике диабета.

Окончание на след. стр.

Окончание

Термины «нарушенная толерантность к глюкозе» и «аномальная гликемия натощак» используются в тех случаях, когда признаков диабета не обнаруживается, хотя результаты анализов отличаются от нормы. Такие пациенты имеют повышенный риск развития диабета и должны проходить ежегодное обследование.

Таблица 3.4. **Интерпретация результатов ГТТ**

Вывод	Концентрация глюкозы в плазме крови натощак, ммоль/л	Концентрация глюкозы в плазме крови через 2 ч после сахарной нагрузки (75 г глюкозы), ммоль/л
Сахарный диабет маловероятен	< 5,5 (4,9)	< 7,8 (6,7)
Нарушенная толерантность к глюкозе	< 7,0 (6,1)	7,8–11,1 (6,7–10,0)
Аномальная гликемия натощак	6,1–7,9 (5,3–6,1)	—
Сахарный диабет	**≥ 7,0 (6,1)**	**≥ 11,1 (10,0)**

МОНИТОРИНГ ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТА

Больные диабетом 1-го типа нуждаются в пожизненных инъекциях инсулина на фоне специальной диеты. Для больных диабетом 2-го типа обычно достаточно ограничений в диете и приема пероральных сахароснижающих средств, однако некоторым больным с течением времени может потребоваться инсулинотерапия.

Какова бы ни была терапия, одним из ее главных принципов является поддержание уровня глюкозы как можно ближе к норме. Нормализация содержания глюкозы в крови не только снимает острую симптоматику и уберегает от появления осложнений сахарного диабета (дегидратация, полиурия, жажда, кетоацидоз и гипогликемия), но также значительно сокращает риск развития отсроченных его осложнений: заболеваний почек (диабетическая нефропатия), ослабления зрения (диабетическая ретинопатия), нарушений со стороны нервной системы (диабетическая невропатия) и сердечно-сосудистых расстройств [7–9]. Стремление быстро снизить уровень глюкозы в крови до значе-

ний, характерных для здоровой популяции, чревато повышением риска развития гипогликемии — острого состояния и опасного последствия излишне активного лечения болезни. Необходимо поддерживать приемлемый баланс.

В соответствии с рекомендациями NICE (National Council for Clinical Excellence) цель сахароснижающей терапии при диабете 1-го типа — поддержание концентрации глюкозы в крови перед едой на уровне 4–8 ммоль/л, а после еды — менее 10 ммоль/л для детей и менее 9 ммоль/л для взрослых [10]. Больные диабетом, особенно те, кому необходима инсулинотерапия, должны регулярно сами проверять содержание глюкозы в крови.

Самостоятельный мониторинг уровня глюкозы в крови

В продаже имеется целый ряд глюкометров — портативных приборов, предназначенных для измерения уровня глюкозы в крови в домашних условиях. Все они устроены по одному принципу и позволяют выполнять искомую операцию за 1–2 мин, используя всего 1 каплю капиллярной крови. Для этого капают каплю на диагностическую полоску с иммобилизованными на ней сухими реактивами. Затем тест-полоску помещают в глюкометр, который определяет степень изменения ее цвета, происходящего в результате реакции между иммобилизованными реактивами и глюкозой, находящейся в крови. Через 1–2 мин на дисплее прибора можно увидеть результат. Если пользоваться прибором, соблюдая инструкции производителя, получение результатов необходимой точности гарантировано*. Однако неис-

* Портативные глюкометры предназначены для выполнения измерения уровня глюкозы в крови в условиях повседневной жизни: дома, на работе, в дороге. Сегодня, однако, их начали использовать не только больные диабетом для домашнего самоконтроля уровня глюкозы, но и в офисах врачей общей практики, поликлиниках, отделениях эндокринологии и скорой медицинской помощи. В рамках приоритетного Национального проекта «Здоровье» учреждения первичного звена медицинской помощи получили возможность широко использовать такие портативные глюкометры. В них наряду с отражательным фотометрическим методом используется электрохимический метод, основанный на амперометрическом принципе измерения, при помощи специальных ферментных датчиков. Широкий спектр технологических решений для определения уровня глюкозы в крови обусловливает определенные трудности в обеспечении сопоставимости измерений у одного и того же пациента при использовании различных систем анализа (Долгов В. В., Щетникович К. А., 2005). При интерпретации результатов нужно также учитывать закономерные различия между результатами исследований, проводимых в стационарных лабораториях и с помощью портативных глюкометров, которые заключаются в том, что при этих исследованиях используются различные биологические материалы: в стационарных лабораториях, как правило, определение проводят в сыворотке крови, а при применении глюкометров — в цельной крови.

правная техника может давать существенные ошибки. Выработанный навык и постоянный контроль программного обеспечения — необходимые условия для получения достоверных результатов. Для этого требуется также взаимодействие больного, врача-диабетолога и сотрудников лаборатории. Производители мониторирующей аппаратуры продолжают совершенствовать свои приборы, делая их все более удобными, однако, пользуясь ими, необходимо придерживаться следующих основных принципов:

- Кровь на анализ следует забирать из сухого чистого пальца или мочки уха.
- Какой бы метод взятия крови из пальца ни использовался, она должна капать свободно, так как при сжимании пальца получаются заниженные результаты. Для стимуляции тока крови палец можно растереть (нагреть).
- Кровь должна капать на подложку с реагентами, а не размазываться по ней. Если кровь покрывает только часть подложки, могут получаться ложноотрицательные результаты.
- Очень точно надо соблюдать время реакции, которое начинается сразу после того, как капля крови соприкасается с областью иммобилизации реактивов.
- Реагенты, содержащиеся на полосках, могут инактивироваться, поэтому их надо хранить в соответствии с прилагающейся инструкцией. Их нельзя использовать позднее даты, указанной на упаковке.

Необходим контроль качества прибора. В зависимости от его марки это может быть калибровка глюкометра с использованием раствора глюкозы определенной концентрации. Некоторые из приборов имеют внутреннюю калибровку. Все системы необходимо регулярно (через определенные промежутки времени) тестировать, используя внешний стандартный раствор с известной концентрацией глюкозы в крови. Это обеспечивает надежность работы глюкометра и точность получаемых результатов.

Результаты исследования уровня гликемии у одного и того же пациента, полученные в стационарной лаборатории (в сыворотке крови), для сравнения с результатами, полученными с помощью глюкометра (в капиллярной крови), необходимо уменьшать в 1,12 раза — *В. Э.*

Мониторинг сахара в моче

До того как стало возможным самостоятельное мониторирование сахара в крови, диабетики косвенно оценивали уровень глюкозы в крови по результатам тестирования глюкозы в моче. Этот способ до сих пор используется как альтернативный для тех, кто не желает или не может самостоятельно измерять концентрацию глюкозы в крови. Изменение цвета диагностической полоски, опущенной в мочу, свидетельствует о наличии в ней глюкозы. Положительный результат с достоверностью говорит о том, что за время до последнего опорожнения мочевого пузыря уровень глюкозы превышал почечный порог, который находится в пределах 10–12 ммоль/л.

Так как величина почечного порога варьирует и он может снижаться до 6 ммоль/л, анализ мочи на сахар — относительно грубый индикатор содержания глюкозы в крови. Более того, он не дает возможности различать гипо- и нормогликемию — в обоих случаях анализ мочи отрицательный. Несмотря на эти ограничения, определение глюкозы в моче по-прежнему используется для контроля уровня глюкозы в крови у дибетиков. Согласно наблюдениям экспертов NICE, самотестирование уровня глюкозы в крови для контроля диабета 2-го типа не более эффективно, чем определение глюкозы в моче [10].

Гликозилированный гемоглобин (HbA1c)

Этот лабораторный анализ — наиболее надежный способ долгосрочного контроля уровня сахара в крови, поэтому больным диабетом рекомендуется выполнять его каждые 2–6 мес. [10, 11].

У здоровых людей около 5–8% гемоглобина, находящегося в эритроцитах, связано с молекулами глюкозы. Это так называемый гликозилированный гемоглобин — HbA1. Его количество зависит от концентрации глюкозы в крови, с которой эритроциты контактируют в течение своей 120-дневной жизни. В каждый определенный момент времени процент HbA1 отражает средний уровень глюкозы в крови за предшествующие 2 месяца и обеспечивает наиболее надежную ретроспективную оценку этого показателя. HbA1 состоит из трех фракций: HbA1a, HbA1b и HbA1c. Из них наибольшее значение имеет фракция HbA1c, которую, собственно, и определяют в клинико-диагностических лабораториях.

Для этого необходимо собрать 2,5 мл венозной крови в пробирку с этилендиамин-тетраацетатом (ЭДТА), которая обычно имеет розовый колпачок. Никакой подготовки пациента к процедуре не требуется — кровь можно взять в любое время дня.

Интерпретация: референтные значения HbA1c = 4,7–6,1%. Национальные требования [10, 11] определяют, что при диабете 1-го и 2-го типов нужно стремиться к тому, чтобы HbA1c > 7,5%. Больным с диабетом 2-го типа, имеющим риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, целесообразно ужесточить контроль за содержанием глкозы в крови, добиваясь HbA1c < 6,5%. Значения HbA1c > 7,5% свидетельствуют о недостаточном контроле гипергликемии и, значит, о повышенном риске развития отсроченных осложнений диабета.

ГИПЕРГЛИКЕМИЯ У НЕДИАБЕТИКОВ

Повышенный уровень глюкозы не обязательно свидетельствует о наличии диабета. Временное увеличение содержания сахара в крови часто сопровождает тяжелый стресс, потому что адреналин (гормон, продуцируемый в ответ на стрессовое состояние) является одним из метаболитов, которые повышают уровень глюкозы в крови. Примером такого механизма является транзиторная гипергликемия в ответ на кардиогенный шок, ассоциирующийся с инфарктом миокарда, но повышенное содержание глюкозы в крови может сопровождать любой тяжелый стресс, например травму или хирургическое вмешательство. Поэтому среди больных, находящихся в критическом состоянии и требующих неотложной помощи, многие имеют гипергликемию. Основное отличие стрессиндуцируемой гипергликемии от диабетической — это ее транзиторный характер. Как только заболевание или травма, вызвавшие стресс, разрешаются, концентрация глюкозы в крови возвращается к норме.

В конце концов, концентрация сахара в крови может быть следствием фармакотерапии (внутривенное введение глюкозосодержащих растворов, использование кортикостероидов, фенитоина, некоторых диуретиков).

ГИПОГЛИКЕМИЯ

Гипогликемия развивается при уровне глюкозы в крови ниже 2,2 ммоль/л, хотя ее симптомы могут наблюдаться и при более

высоких концентрациях. Так как функционирование головного мозга зависит от адекватного поступления глюкозы в кровь, при низком уровне глюкозы развивается нейрогликопения (низкий уровень глюкозы в головном мозге и в центральной нервной системе в целом). Гипогликемия также стимулирует синтез и высвобождение адреналина мозговым веществом надпочечников, повышающего в свою очередь содержание сахара в крови. Комбинация нейрогликопении и усиленной секреции адреналина и вызывает основные симптомы гипогликемии.

Объективные признаки и симптомы гипогликемии

Следствием повышения уровня циркулирующего адреналина являются:

- чувство голода;
- учащенное сердцебиение;
- усиленное потоотделение;
- слабость;
- тремор;
- чувство тревоги.

Нейрогликопения вызывает:

- заторможенность;
- головную боль;
- спутанность сознания;
- состояние опьянения (неуверенная походка, сбивчивая речь);
- судороги.

Без лечения гипогликемия переходит в кому и может закончиться смертью головного мозга (редко). Это потенциально фатальное состояние.

Причины гипогликемии

Самая частая причина гипогликемии — слишком высокий уровень инсулина.

Передозировка инсулина нередко вызывает гипогликемию у больных диабетом. Так, гипогликемия может возникать в отсутствие приема пищи после инъекции инсулина. Известно, что физические упражнения приводят к понижению уровня глюкозы в крови, поэтому больному требуется меньшая доза

инсулина. Слишком большая физическая нагрузка без снижения дозы инсулина может приводить к развитию гипогликемии у больного диабетом.

Гипогликемия у недиабетиков может быть следствием инсулиномы (опухоль β-клеток поджелудочной железы), при которой отсутствует регуляция синтеза инсулина. Клетки опухоли продуцируют инсулин, несмотря на низкий уровень глюкозы в крови.

Гипогликемию может вызывать либо дефицит какого-либо из трех гормонов, повышающих концентрацию сахара в крови, либо, наоборот, усиленный синтез инсулина. Например, при болезни Аддисона клетки надпочечников, продуцирующие в норме кортизол, погибают. В результате дефицит кортизола часто ассоциируется с гипогликемией.

Важную роль в регуляции уровня сахара в крови играет печень. При незначительных нарушениях эта ее функция не страдает, однако если имеется тяжелая печеночная недостаточность, возможно развитие гипогликемии. Алкоголь метаболизируется в печени и ингибирует там процесс глюконеогенеза, который обеспечивает восполнение пула глюкозы при голодании. По этой причине у злоупотребляющих алкоголем людей, питающихся неадекватно, может возникать гипогликемия.

Гипогликемия может наблюдаться также в неонатальном периоде, особенно у недоношенных детей и новорожденных. При этом часто ее причина остается невыясненной. Однако у детей, родившихся от матерей, больных диабетом, в первые часы после рождения увеличен риск гипогликемии, а у меньшинства младенцев с гипогликемией в дальнейшем обнаруживается наследственный дефицит одного или нескольких ферментов, участвующих в обмене углеводов.

История болезни 2

Миссис Бишоп, домохозяйка 25 лет, находится в состоянии тревоги по поводу того, что недавно у ее старшего брата был диагностирован диабет 2-го типа. Она читала, что имеется генетическая предрасположенность к диабету, поэтому решила определить сахар в моче при помощи диагностических полосок, используемых братом. Положительный результат убедил ее в том, что, несмотря на хорошее самочувствие, она больна диабетом. Она пошла на прием к лечащему врачу, который назначил ей анализ крови на сахар. Полученный результат,

6,2 ммоль/л (не натощак), укладывающийся в диапазон нормальных значений, не развеял опасений пациентки по поводу ее заболевания диабетом. Проведенное в последующем дважды тестирование глюкозы в моче опять дало положительные результаты. Врач предложил миссис Бишоп провести ГТТ. Его результаты были таковы: уровень глюкозы в плазме крови натощак составил 4,8 ммоль/л, а через 2 ч после сахарной нагрузки — 7,5 ммоль/л.

1. Оправданы ли опасения пациентки?
2. Больна ли она диабетом?
3. Каково значение положительных результатов определения глюкозы в моче?

Обсуждение истории болезни

1. Опасения миссис Бишоп оправданы. Существует вероятность передачи по наследству предрасположенности к диабету — примерно треть больных диабетом 2-го типа имеют диабет в семейном анамнезе. Более того, наличие глюкозы в моче — один из признаков диабета. Отсутствие симптомов болезни еще не является опровержением диагноза диабета. Во многих случаях болезнь диагностируют еще до проявления выраженных симптомов, по результатам анализов крови и мочи во время профилактических осмотров.
2. Нет. Результаты ГТТ миссис Бишоп находятся в пределах нормы (см. табл. 3.4), что позволяет исключить диагноз диабета.
3. Глюкозурия (то есть присутствие глюкозы в моче) обычно наблюдается только при повышенном содержании глюкозы в крови и, следовательно, должна свидетельствовать в пользу диабета. Почечный порог — эта такое значение концентрации глюкозы в крови, при котором она появляется в моче. Обычно он колеблется в пределах 10–12 ммоль/л, но у некоторых людей может быть существенно снижен, так что глюкоза в моче появляется при нормальном ее уровне в крови. Миссис Бишоп из их числа. Для описания этого абсолютно доброкачественного дефекта используется термин «почечная глюкозурия». Хотя обнаружение глюкозы в моче ни в коем случае нельзя игнорировать, в данном случае оно не является признаком диабета.

Цитируемая литература

1. Diabetes Population Prevalence Model (DPPM) group (2005) Diabetes Population Prevalence Model — some key findings *www.diabetes.org.uk/infocentre/reports/prevalencemodel.doc*
2. King H., Aubert R. E., Hermann W. H. (1998). Global burden of diabetes 1995–2025. Prevalence, numerical estimation and projections. *Diabetes Care*, 21 (9): 1414–31.
3. Fisher U., Spinas G., Huch A., Lehmann R. (1999) Using fasting glucose concentrations to screen for gestational diabetes mellitus: prospective population based study. *BMJ* **319**: 812–815.
4. Buchanan T. & Xinag A. (2005) Gestational diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* **115**: 485–491
5. World Health Organization (1985) Study Group: Diabetes Mellitus. *WHO Tech. Rep. Ser.* **721**: 1–104.
6. Expert Committee on Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (1997) Report of the Expert Committee on Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* **20**: 1057–58.
7. Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT) (1993) The effect of in-tensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications of diabetes. *New Eng. J. Med.* **329**: 977–986.
8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) group (1998) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* **352**: 837–853.
9. Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT) (2005) Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in patients with Type 1 Diabetes. *New Eng. J. Med.* **353**: 2643–2653.
10. National Institute for Clinical Excellence NICE (2004) Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults. *Clinical Guideline 15*. National Institute for Clinical Excellence.
11. McIntosh A., Hutchinson A et al. (2001) Clinical guidelines and evidence review for Type 2 Diabetes: management of blood glucose. Sheffield: ScHARR, University of Sheffield.

Дополнительная литература

Chiasson J.-L., Avis-Jilwan N. *et al.* (2003) Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *CMAJ* **168**: 859–866

Gallichan M. (1997) Self monitoring of glucose by people with diabetes. *BMJ* **314**: 964–8.

Hart S.P. & Frier B. (1998) Causes, management and morbidity of acute hypoglycaemia in adults requiring hospital admission. *Q.J. Med.* **91**: 505–10.

LePoitt D. & Smith D. O. (2005) Monitoring glicemic control — the cornersyone of diabetes care. *Clin. Ther.* **27**: 1489–1499.

Mandrup-Poulsen T. (1998) Diabetes. *BMJ* **316**: 1221–25.

Долгов В. В., Селиванова А. В., Ройтман А. П., Щетинкович К. А. Лабораторная диагностика нарушения обмена углеводов. Метаболический синдром. Сахарный диабет. — Тверь Триада, 2006. — 124 с.

Электронные ресурсы

www.diabetes.org.uk Diabetes UK — a wealth of information for diabetic patients and health-care professionals with an interest in diabetes, along with links to other relevant sites.

Глава 4. Определение натрия и калия в сыворотке крови

Достаточно часто выполняемое лабораторное биохимическое исследование — определение концентрации мочевины и электролитов. Это не один, а целых пять тестов, выполняемых одновременно в сыворотке или плазме, полученной из одного и того же образца крови. В этот комплекс методов входят: определение уровня натрия, калия, бикарбоната, мочевины и креатинина. Первые три метаболита являются электролитами, то есть положительно или отрицательно заряженными ионами в растворе. Эта глава посвящена положительно заряженным ионам (катионам): натрию (Na^+) и калию (K^+). Отрицательно заряженный ион бикарбоната (анион) обсуждается в гл. 7, мочевина и креатинин — в гл. 5.

НАТРИЙ. НОРМАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Натрий необходим для проведения нервных импульсов и образования костной ткани, но его основная функция — это поддержание объема внеклеточной жидкости. Эта функция отражает тесную взаимосвязь метаболизма натрия и воды. В дальнейшем будет показано, что тщательный мониторинг поступления и выведения жидкости (баланс жидкости) так же важен, как и определение уровня натрия в крови, для выяснения причины и для коррекции электролитных нарушений.

Распределение воды в организме

Около 60% массы тела приходится на воду, то есть в среднем в организме взрослого человека с массой тела 70 кг содержится 40 л воды. Примерно 25 л входит в состав клеток (внутриклеточ-

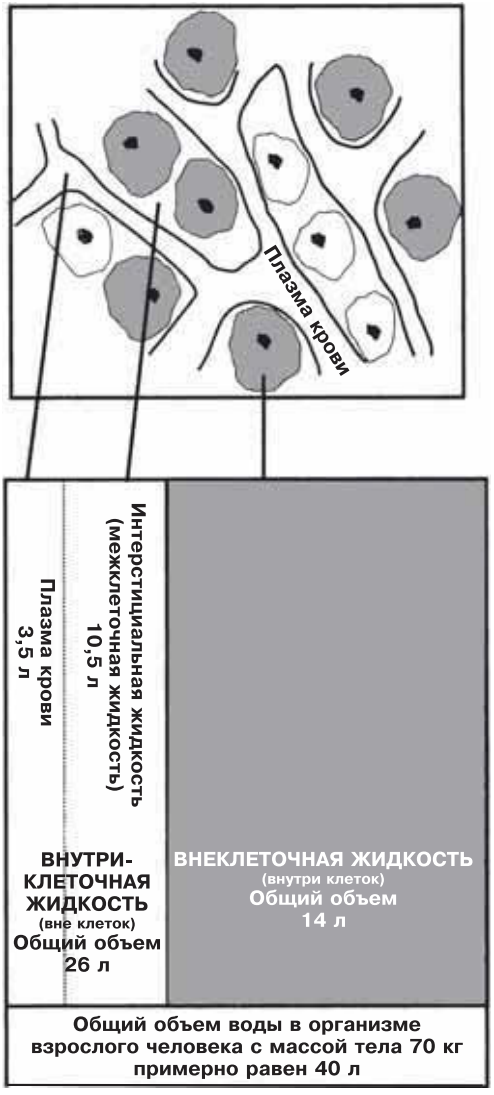


Рис. 4.1. Распределение воды в организме взрослого человека с массой тела 70 кг

ная жидкость, КЖ), а 14 л находится вне клеток (внеклеточная жидкость, ВнеКЖ). ВнеКЖ — это 3,5 л плазмы (жидкой части крови, содержащейся внутри сосудистой системы) и 10,5 л интерстициальной жидкости (ИСЖ), которая заполняет микроскопические пространства между клетками в тканях (рис. 4.1).

Для поддержания здоровья жизненно необходимо, чтобы общее количество воды в организме и ее распределение между отдельными компартментами сохранялись на постоянном уровне. Обмен воды через клеточные мембраны, то есть между КЖ и ВнеКЖ, во многом зависит от осмолярности растворов с обеих сторон мембраны. При установлении равновесия вода не будет перемещаться и объемы жидкости в компартментах останутся на определенном постоянном уровне.

Как натрий участвует в поддержании объема ВнеКЖ?

Осмолярность любого раствора зависит от общей концентрации растворенных в нем ионов. Так как в жидких средах организма человека (КЖ и ВнеКЖ) ионы присутствуют в относительно высоких концентрациях по сравнению с другими растворенными веществами, именно электролиты определяют осмолярность. На рис. 4.2 показано распределение электролитов между КЖ и ВнеКЖ.

Внутри клеток основным катионом является калий, а натрия в клетках очень мало. Напротив, вне клеток много натрия и мало калия. Эти различия в концентрациях электролитов в КЖ и ВнеКЖ поддерживаются с помощью механизма активного транспорта ионов, который осуществляется при участии так называемой натриево-калиевой помпы (насоса) (рис. 4.3). Это энергозависимая система, локализованная на клеточных мембранах клеток всех типов, которая выводит из клеток ионы натрия в обмен на ионы калия.

Если бы такой транспортной системы не существовало, то ионы натрия и калия диффундировали бы пассивно через клеточную мембрану и в конце концов установилось бы ионное равновесие между КЖ и ВнеКЖ. Активный транспорт ионов натрия из клетки обеспечивает его высокое содержание во ВнеКЖ и, следовательно, определяет высокую осмолярность ВнеКЖ. Так как осмолярность влияет на распределение воды между КЖ и и ВнеКЖ, от концентрации натрия зависит объем ВнеКЖ.

Регуляция водного баланса

Чтобы не возникало дегидратации или гипергидратации, поступление воды должно быть адекватно ее выведению. Для экскреции ядовитых продуктов метаболизма почками необходимо выведение как минимум 500 мл мочи в день. К этому необходимо добавить 400 мл воды, ежедневно выводимых легкими при дыхании,

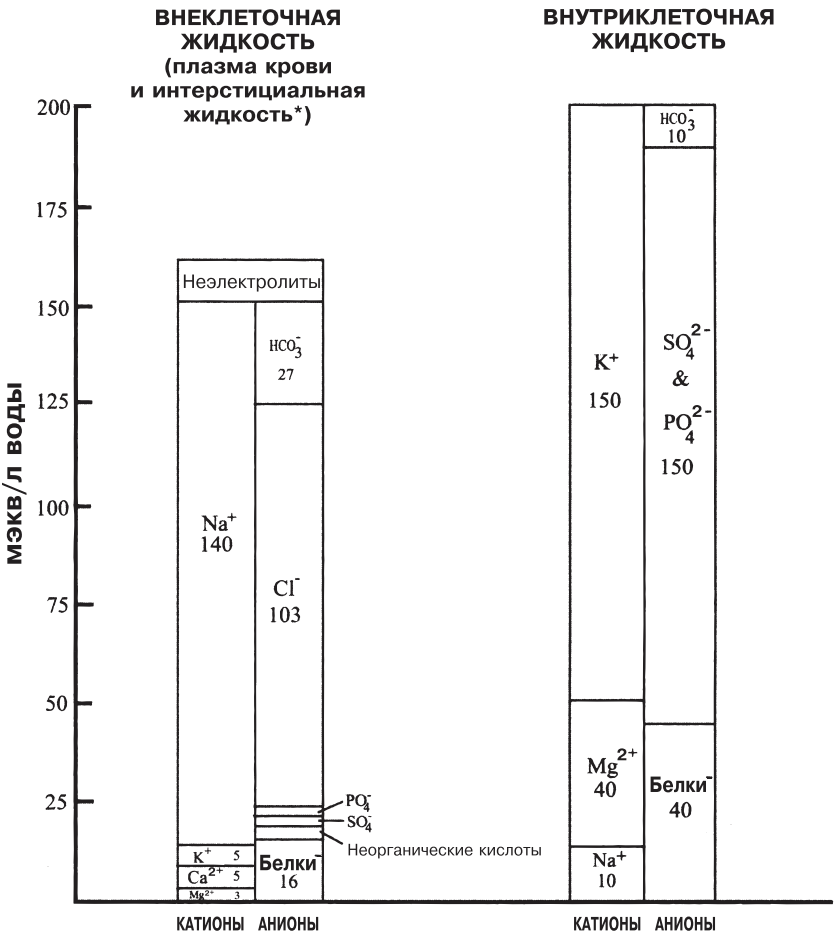


Рис. 4.2. Концентрации растворенных веществ в КЖ и ВнеКЖ
Внимание! мэкв/л = ммоль/л для моновалентных ионов (натрий, калий), а для двухвалентных количество мэкв/л нужно разделить на 2, чтобы получить количество ммоль/л. Левая часть рисунка (внеклеточная жидкость) отражает состав плазмы крови. Состав интерстициальной жидкости очень похож, за исключением того, что в ней меньше белка и выше концентрация хлоридов

500 мл, теряемых через кожу, и 100 мл — с фекалиями. Таким образом, человек теряет каждый день около 1500 мл воды.

* На рисунке показано распределение для плазмы крови; распределение для интерстициальной жидкости очень похоже, за исключением более низкого содержания белка и более высокой концентрации хлорида.

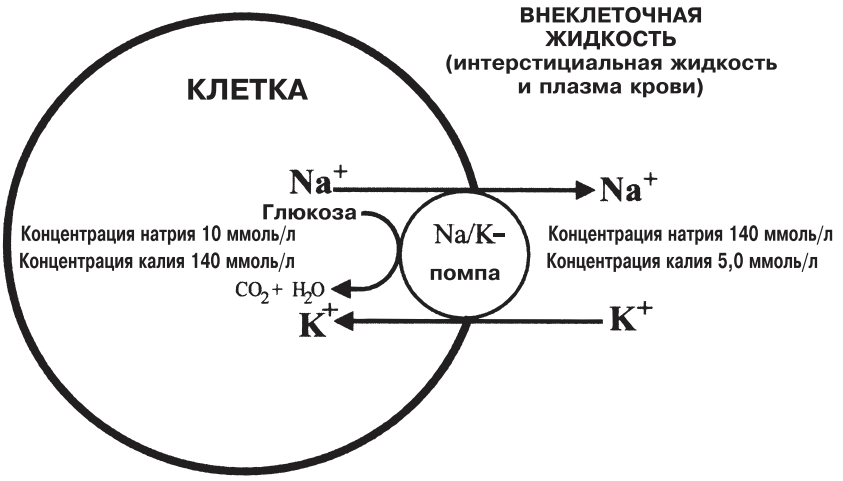


Рис. 4.3. Поддержание концентрации натрия и калия в клетках и во внеклеточной жидкости

До 400 мл воды ежедневно синтезируется в организме в качестве побочного метаболического продукта. Следовательно, для поддержания водного баланса организм должен получать извне не менее 1100 мл воды в день. На самом деле поступление воды обычно превышает этот минимальный уровень, но почки легко справляются с выведением излишка жидкости, что позволяет поддерживать водный баланс. Обычно в среднем объем суточной мочи составляет от 1200 до 1500 мл, но почки, если понадобится, могут образовывать мочу в значительно больших количествах.

Поступление воды и выведение мочи связаны с осмолярностью плазмы крови. Например, если потери воды адекватно не восполняются, объем ВнеКЖ уменьшается и осмолярность растет. Это вызывает поступление воды из клеток во ВнеКЖ, восстановление ее объема и осмолярности до определенного предела. Такое внутреннее перераспределение воды может быть, однако, лишь кратковременной мерой. Так как происходит дегидратация клеток, воды требуется больше.

Адекватный физиологический ответ на дефицит воды представлен на рис. 4.4.

Когда кровь с высокоосмолярной плазмой протекает через гипоталамус, специальные клетки (осморецепторы) понижают осмолярность одновременно по двум независимым механизмам: вызывая жажду и стимулируя секрецию антидиуретиче-

ского гормона (АДГ) гипофизом. Жажда способствует увеличению поступления воды в организм. Антидиуретический гормон, действуя на почки, сохраняет воду в организме. Он увеличивает реабсорбцию воды из дистальных канальцев и собирательных трубочек почек — выводится относительно небольшое количество более концентрированной мочи.

Если в организм поступает слишком много воды, осмолярность ВнеКЖ падает. Осморецепторы не стимулируются и, следовательно, отсутствует жажда и не изменяется секреция АДГ. Разбавленная моча выводится в достаточно больших количествах, нивелируя избыточную водную нагрузку. Нужно помнить, что в желудочно-кишечный тракт человека ежедневно поступает около 8000 мл воды в виде слюны, желудочного сока, желчи, панкреатического и кишечного соков. В норме около 99% этой воды реабсорбируется и всего лишь 100 мл теряется с фекалиями. Однако нарушение функционирования механизмов сохранения воды, содержащейся в этих секретах, влечет за собой развитие тяжелого водного дисбаланса. Таким образом, сохранение нормального водного баланса зависит:

- от сохранности чувства жажды, для проявления которого человек должен быть в сознании;
- от нормально функционирующих гипоталамуса и гипофиза;
- от нормально функционирующих почек;
- от нормально функционирующего желудочно-кишечного тракта.

Регуляция баланса натрия

Необходимость поддержания натриевого баланса так же важна для нормального функционирования организма, как и поддержание баланса между поступлением и выведением воды. В норме в организме взрослого человека содержится около 3000 ммоль натрия, который в основном, как уже говорилось, входит в состав ВнеКЖ (плазма крови и ИСЖ) в концентрации приблизительно 140 ммоль/л.

С мочой, потом и калом ежедневно теряется минимум 10 ммоль/л, которые должны восполняться для поддержания баланса. Как правило, мы получаем с пищей гораздо больше этого необходимого минимума: с обычным питанием поступает в среднем 100–200 ммоль натрия в день, в основном в виде соленых вкусовых приправ. Излишек натрия выводится почками с мочой. Почечная регуляция выведения натрия позволяет под-

Дегидратация — дефицит воды (например, в результате усиленного потоотделения в жаркий летний день)
Возрастание концентрации натрия в плазме
Возрастание осмолярности плазмы
Осморецепторные клетки в гипоталамусе получают сигнал о повышенной осмолярности крови
Стимуляция высвобождения АДГ гипофизом
Появление чувства жажды
АДГ действует на почечные канальцы, усиливая реабсорбцию воды
Увеличение потребления воды
Выводится небольшое количество мочи более высокой концентрации (организм сохраняет воду)
Сохраняется нормальный уровень воды
Уровень натрия в плазме в норме
Плазма нормальной осмолярности

Рис. 4.4. Поддержание нормального водного баланса зависит от функционирования системы гипоталамус–гипофиз, адекватной выработки АДГ, чувства жажды и нормальной функции почек

держивать его баланс, несмотря на широкую вариабельность в его поступлении. Экскреция натрия почками зависит прежде всего от скорости клубочковой фильтрации (СКФ, см. гл. 5). Относительно высокая СКФ увеличивает выведение натрия, а относительно низкая — способствует его задержке в организме. Основное количество натрия (95–99%), фильтруемого в клубочках, активно реабсорбируется при прохождении мочи через проксимальные извитые канальцы. Ко времени попадания ультрафильтрата в дистальные извитые канальцы в нем остается только 1–5% натрия, отфильтрованного в почечных клубочках. Дальнейшая судьба этого натрия (т. е. будет ли он выведен с мочой или реабсорбируется в кровоток) зависит главным образом от концентрации в крови альдостерона (гормона, секретируемого надпочечниками). Альдостерон действует на клетки дистальных канальцев, усиливая реабсорбцию натрия в обмен на ионы калия или водорода. Таким образом, в присутствии высоких концентраций этого гормона основное количество оставшегося натрия реабсорбируется; если же концентрация альдостерона мала, натрий не реабсорбируется, а выводится с мочой в относительно больших количествах.

Секреция альдостерона корой надпочечников находится под контролем ренин-ангиотензиновой системы (рис. 4.5). Ренин — это фермент, синтезируемый и секретируемый клетками юкстагломерулярного аппарата почек в ответ на снижение кровотока через почечные клубочки. Так как скорость почечного кровотока (как и кровотока через любой другой орган) зависит от объема крови и, следовательно, от концентрации натрия, получается, что ренин секретируется почками при относительном снижении уровня натрия в плазме.

Ренин ферментативно расщепляет белок, известный как ренинoвый субстрат. Один из продуктов расщепления этого белка представляет собой небольшой пептид, состоящий из 10 аминокислот и называемый ангиотензином I. Второй фермент, получивший название ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и синтезируемый преимущественно в легких, в дальнейшем отщепляет две аминокислоты от ангиотензина I. Получающийся в результате октопептид — это гормон, называемый ангиотензином II. Этот гормон обладает двумя важными свойствами:

- вызывает сужение капилляров (вазоконстрикцию), увеличивая тем самым кровяное давление и способствуя восстановлению нормального кровотока через почки;

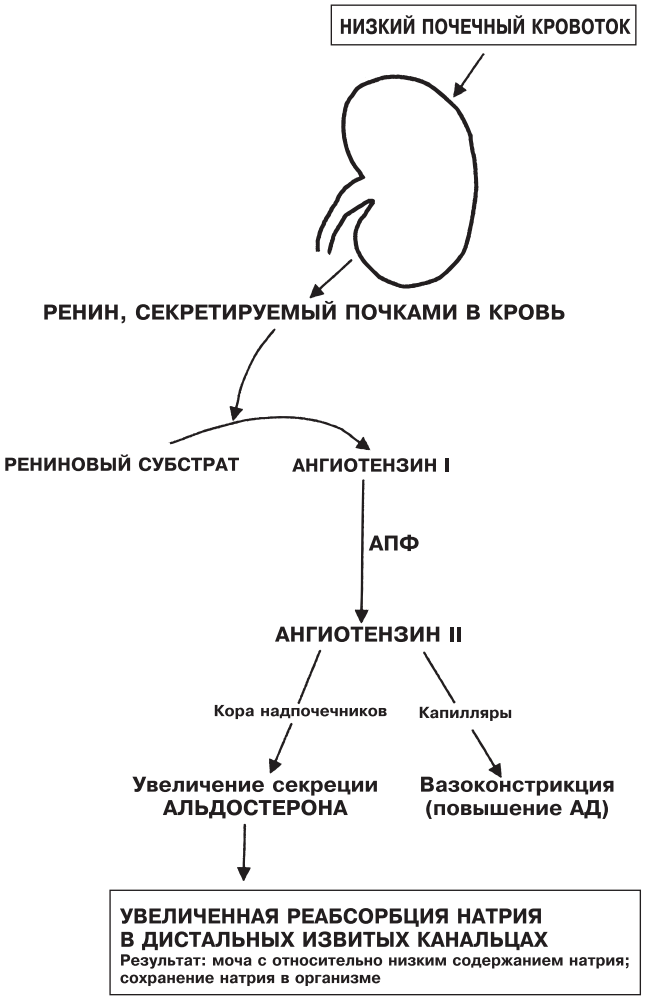


Рис. 4.5. Ренин-ангиотензиновая система

- стимулирует синтез и секрецию альдостерона клетками коры надпочечников, что активизирует, как уже обсуждалось, реабсорбцию натрия и, следовательно, нормализует объем крови и почечный кровоток.

В ответ на повышение кровяного давления и объема крови клетки предсердия секретируют предсердный натрийуретический пептид (ПНП) — гормон, являющийся антагонистом альдостеро-

на. В результате действия ПНП уменьшается реабсорбция натрия в дистальных канальцах почек и усиливается его выведение с мочой. Так в совокупности система «обратной связи» обеспечивает тонкую регулировку баланса натрия в организме.

Кроме того, ежедневно в желудочно-кишечный тракт поступает с водой около 1500 ммоль натрия (см. выше). В норме около 10 ммоль натрия, экскретируемого с фекалиями, реабсорбируется. Недостаточность реабсорбции натрия в желудочно-кишечном тракте неизбежно приводит к дефициту натрия, который становится очевидным, если почечная компенсация оказывается неэффективной. В целом баланс натрия зависит главным образом:

- от нормальной функции почек;
- от адекватной секреции альдостерона корой надпочечников;
- от нормального функционирования желудочно-кишечного тракта.

КАЛИЙ. НОРМАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Калий необходим для функционирования множества ферментов, проведения нервного импульса и мышечного сокращения. Практически все имеющиеся в организме человека 3000 ммоль калия локализованы внутри клеток. Только 0,4% калия находится в плазме крови, где можно измерить его уровень, хотя он недостаточно точно отражает общее содержание этого элемента в организме. Сохранение нормального уровня калия в плазме, однако, необходимо для поддержания здоровья и калиевого баланса в целом.

Регуляция баланса калия в норме

Ежедневно с мочой, калом и потом теряется как минимум 40 ммоль калия. Для поддержания калиевого равновесия они должны быть восполнены. В обычную диету входит в среднем 100 ммоль калия в составе цитрусовых, листовых овощей, картофеля, хлеба и мяса. Почки обеспечивают экскрецию калия в мочу в количествах, достаточных для сохранения баланса. Как и натрий, калий, фильтрующийся через почечные клубочки, в основном реабсорбируется в начальной (проксимальной) части почечных канальцев. Тонкая регуляция осуществляется в дистальных отделах канальцев и собирательных трубочках. Здесь калий может секретироваться в обмен на ионы натрия или реабсорбироваться. Натриево-калиевый обмен усиливается под действием ре-

нин-ангиотензин-альдостероновой системы, так что альдостерон активирует реабсорбцию натрия и выведение калия с мочой.

Количество калия, выводимого с мочой, определяется также действием почек по сохранению pH крови в нормальных границах. Один из механизмов, предотвращающих сильное закисление крови, — это почечная экскреция избытка ионов водорода в составе мочи. Это обеспечивается за счет их обмена на ионы натрия в дистальных почеченых канальцах. Это означает, что при ацидозе меньше натрия может обмениваться на калий и, следовательно, относительно меньше калия выводится с мочой. Как мы в дальнейшем увидим, существуют и другие пути взаимовлияния калия и кислотно-основного состояния.

Около 60 ммоль калия в нормальных условиях секретируется в желудочно-кишечный тракт, однако с калом теряется менее 10 ммоль. Остальное количество калия подвергается реабсорбции. Если реабсорбция нарушена, может развиваться дефицит калия.

Транспорт калия через клеточные мембраны

Высокая концентрация калия в КЖ и низкая во ВнеКЖ (в плазме) поддерживаются при помощи натриево-калиевого насоса. Усиление или ингибирование этого насоса сказывается на уровне калия в плазме, так как изменяется соотношение его концентраций в клетках и во ВнеКЖ. Кроме того, так как ионы водорода конкурируют с ионами калия при прохождении через мембраны, на концентрацию калия в плазме могут влиять нарушения кислотно-основного равновесия. Существенное увеличение и снижение уровня калия в плазме крови еще не означают, что имеется избыток или дефицит калия в организме в целом. Это может свидетельствовать и просто о нарушении нормальной пропорции между внутри- и внеклеточным содержанием калия.

Поддержание нормального уровня калия в плазме крови зависит:

- от адекватного поступления калия с пищей;
- от нормальной функции почек;
- от нормального функционирования желудочно-кишечного тракта;
- от нормальной продукции альдостерона надпочечниками;
- от поддержания кислотно-основного состояния на нормальном уровне;
- от нормальной работы натриево-калиевого насоса.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ НАТРИЯ И КАЛИЯ

Подготовка пациента. Никакой особой подготовки пациента к взятию крови не требуется. Чаще всего уровень натрия и калия определяют у больных, получающих жидкость внутривенно. Чтобы избежать искажения результатов, не следует брать кровь из той же руки, которую используют для внутривенной инфузии.

Время взятия образца. Кровь можно брать в любое время суток, однако на направлении необходимо указывать точное время взятия пробы, так как иногда одному и тому же больному необходимо сделать анализ несколько раз в день.

Подготовка образца. Для выполнения анализа необходимо взять около 5 мл венозной крови. Определение можно проводить как в сыворотке, так и в плазме крови. Если в вашей лаборатории используют для определения сыворотку, то кровь собирают в пробирку без антикоагулянта. Если же электролиты определяют в плазме, то в пробирку добавляют антикоагулянт — гепарин литий. Другие антикоагулянты при взятии крови для измерения уровня натрия и калия не подходят.

При неправильной технике взятия крови могут повреждаться мембраны клеток (гемолиз), что приводит к завышению истинной концентрации калия в плазме. Это происходит, потому что содержание калия внутри клеток значительно выше, чем во ВнеКЖ. Следовательно, повреждение клеточных мембран приводит к массивному выходу ионов калия (и других внутриклеточных ингредиентов) в плазму. На результатах определения уровня натрия гемолиз сколь-нибудь существенно не сказывается, так как концентрация этого элемента внутри клеток намного ниже, чем в плазме. Поскольку гемоглобин, выходящий в сыворотку (плазму) при гемолизе, окрашивает ее в красный цвет, гемолизированные пробы легко выявляются. Причинами гемолиза являются слишком сильное сдавление вены при взятии крови, чрезмерно энергичное встряхивание пробирки или сильное охлаждение крови. Гемолиз происходит, как правило, если имеются какие-либо затруднения во время сбора крови. Гемолизированные образцы нельзя использовать для определения уровня калия.

Нередко необходимо срочно определить уровень калия и натрия при выполнении неотложных мероприятий. В этих случаях в целях экономии времени для анализа используют цельную кровь (в пробирку для сбора крови добавляют антикоагулянт гепарин литий), а не сыворотку или плазму. Отсутствие стадии сепарации не дает возможности определить, гемолизирована проба или нет.

Окончание на след. стр.

Окончание

Эффект хранения. После взятия крови для поддержания нормальной работы в ней натриево-калиевой помпы используются запасы энергии глюкозы. Через какое-то время они полностью расходуются, и насос перестает работать. В результате калий начинает выходить из клеток в плазму, а натрий — поступать из плазмы в клетки. Как и при гемолизе, это в большей степени искажает результаты определения уровня калия: через несколько часов хранения в сыворотке (плазме) существенно возрастает содержание калия. Поэтому пробы для определения уровня калия должны быть доставлены в лабораторию в течение часа после взятия крови. Пробы, доставленные в лабораторию через 3 ч и более после взятия крови, для определения калия использовать нельзя.

НОРМЫ:

Натрий в сыворотке (плазме) — 135–145 ммоль/л.
Калий в сыворотке — 3,5–5,2 ммоль/л (в плазме значения показателя несколько ниже).

КРИТИЧЕСКИЕ ЗНАЧЕНИЯ:

Натрий в сыворотке (плазме) < 120 ммоль/л или > 160 ммоль/л.
Калий в сыворотке (плазме) < 2,5 ммоль/л или > 6,0 ммоль/л.

ТЕРМИНЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ИНТЕРПРЕТАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ АНАЛИЗА:

Гипонатриемия — уменьшенное содержание натрия в сыворотке (плазме) крови, т. е. < 135 ммоль/л.
Гипернатриемия — увеличенное содержание натрия в сыворотке (плазме) крови, т. е. > 145 ммоль/л.
Гипокалиемия — уменьшенное содержание калия в сыворотке (плазме) крови, т. е. < 3,5 ммоль/л.
Гиперкалиемия — увеличенное содержание калия в сыворотке (плазме) крови, т. е. > 5,2 ммоль/л.

Причины гипонатриемии

Как уже упоминалось, обмен натрия и воды тесно связаны. Концентрация натрия зависит от двух переменных: количества натрия во ВнеКЖ и объема ВнеКЖ (количества воды во ВнеКЖ). Гипонатриемия, встречающаяся при целом ряде заболеваний, может развиваться, если натрий усиленно выводится из организма (потери натрия) с водой или если объем воды во ВнеКЖ

слишком большой по сравнению с количеством натрия (разбавление натрия). Важно помнить, что уровень натрия в сыворотке крови — плохой индикатор общего содержания натрия в организме: гипонатриемия может наблюдаться при нормальном, повышенном и сниженном содержании этого элемента в организме человека.

Потери натрия

Существенные потери натрия и воды через желудочно-кишечный тракт происходят при продолжительной рвоте и диарее, а через кожу — при профузных потах и обширных ожогах. Вода и натрий теряются также при кровотечениях. Влияние этих потерь на концентрацию натрия в сыворотке зависит от того, какова была концентрация этого элемента в выведенной жидкости. При сильных рвоте, поносе или потоотделении теряется в основном вода, поэтому концентрация натрия в сыворотке возрастает. Однако если в этих условиях потери жидкости восполняют гипотоническими растворами, может развиться гипонатриемия. Именно такая терапия часто является причиной гипонатриемии.

Жидкость, теряемая при обширных ожогах или массивных кровотечениях, содержит натрий в той же концентрации, что и плазма, поэтому, несмотря на то, что натрий выводится, его уровень в плазме крови больных близок к нормальному. Но и в этих случаях существует опасность развития гипонатриемии, если для заместительной терапии будут использовать растворы с низким содержанием натрия.

Значительные потери натрия с мочой, вызывающие гипонатриемию, могут сопровождать диуретическую терапию и почечную недостаточность. Выведение натрия с мочой регулируется альдостероном. Дефицит этого гормона приводит к увеличению потерь натрия с мочой и гипонатриемии. Такие нарушения наблюдаются при болезни Аддисона, при которой деструктивные изменения в надпочечниках приводят к недостаточности альдостерона.

Избыток воды во ВнеКЖ

У больных часто обнаруживается умеренная гипонатриемия (средний уровень натрия у госпитализированных больных обычно на 3–5 ммоль/л ниже, чем в популяции здоровых людей). Причина этой неспецифической гипонатриемии — так называе-

мый синдром «больных клеток». В больной клетке снижение энергетического обмена приводит к повышению проницаемости мембран, что вызывает нарушение нормальной пропорции между внутриклеточной и внеклеточной жидкостью и разведение натрия в плазме. Это временное незначительное понижение сывороточной концентрации натрия не требует коррекции и нивелируется в процессе выздоровления больного.

Гипонатриемия часто наблюдается при неконтролируемом сахарном диабете. Как известно, глюкоза относится к осмотически активным веществам. Если ее концентрация в крови растет, как это происходит при диабете, вода начинает выходить из клеток во ВнеКЖ, чтобы компенсировать ее возросшую осмоляльность. В результате возрастания объема ВнеКЖ и происходит разбавление натрия, находящегося в плазме. Эта тенденция усугубляется потерями натрия с мочой, которые сопровождают осмотический диурез, обусловленный выведением глюкозы почками.

Важность антидиуретического гормона (АДГ) в почечной регуляции потерь воды в организме уже обсуждалась. Синдром неадекватной секреции АДГ характеризуется избыточным удерживанием воды в организме, что приводит в конечном итоге к гипонатриемии. Этот синдром может осложнять течение многих тяжелых заболеваний, например некоторых видов рака легких, легочных инфекций, травм головы, опухолей мозга и синдрома Гийена–Барре. Его могут вызывать и некоторые лекарства.

При избытке воды и натрия возникают отеки, т. е жидкость начинает накапливаться в интерстициальном пространстве. Отеки характерны для заболеваний печени (цирроз), сердечной и почечной недостаточности. Несмотря на то что общее содержание натрия в организме увеличивается, при отеках обычно преобладает накопление воды, что вызывает гипонатриемию. Конечно, таким больным при достаточном поступлении натрия и существенном нарушении обмена воды не следует назначать заместительную терапию натрием. Причины гипонатриемии суммированы в табл. 4.1.

Причины гипернатриемии

Гипернатриемия встречается гораздо реже, чем гипонатриемия. Она может быть следствием избытка натрия в организме, но чаще возникает в результате потерь жидкости.

Избыток натрия

Гипернатриемия может возникать в результате избыточного введения натрийсодержащих растворов пациентам с недостатком натрия. Причиной задержки натрия в организме может быть неконтролируемая секреция альдостерона опухолью надпочечника при синдроме Конна (первичный альдостеронизм). Почки в ответ на повышенное содержание натрия в плазме крови выводят меньше воды. Это помогает приблизить концентрацию натрия к норме, но обычно бывает недостаточным. Поэтому при синдроме Конна, как правило, обнаруживается незначительная гипернатриемия.

Гипернатриемия характерна и для синдрома Кушинга, при котором в избытке продуцируется кортизол — другой гормон, регулирующий выведение натрия через почки.

Дефицит воды

Гипернатриемия может развиться, даже если содержание натрия в организме не выходит за рамки нормы, но при этом потери воды с мочой, потом, калом и выдыхаемым воздухом превышают ее поступление. У больных с хронической почечной недостаточностью причиной гипернатриемии может быть неспособность почек удерживать воду. Большие потери жидкости с относительно низкой концентрацией натрия — признак продолжительной рвоты, диареи и усиленного потоотделения. Все эти состояния приведут к гипернатриемии, если потери жидкости не будут восполнены.

Восполнить потери воды позволяет чувство жажды. Минимальные ежедневные потери жидкости не являются жизнеугрожающими. В обычных условиях возникающая жажда помогает их легко восполнять. Трудности возникают у больных, которые находятся без сознания, и у тех, у кого поврежден центр жажды в головном мозге. У них может возникать гипернатриемия, так как они не испытывают чувства жажды.

Способность почек удерживать при необходимости воду, экскретируя более концентрированную мочу в меньшем объеме, зависит от адекватной выработки АДГ (см. рис. 4.4). Дефицит АДГ (а в некоторых случаях отсутствие его действия на почечные канальцы) является причиной несахарного диабета. При этом синдроме выводится низкоконцентрированная моча с непропорционально высоким содержанием воды. Снижение сек-

реции АДГ может быть следствием повреждения гипоталамуса или гипофиза (травма головы, нейрохирургическое вмешательство). Несколько реже причинами несахарного диабета выступают инвазивные опухоли гипоталамуса или гипофиза, а также инфекции центральной нервной системы (менингит, энцефалит). В некоторых случаях синтез и секреция АДГ нормальные, но почки не способны адекватно отвечать на гормональную стимуляцию. Этот так называемый нефрогенный несахарный диабет может иметь наследственную природу или возникать при использовании некоторых лекарственных средств (наиболее достоверные сведения имеются для препаратов лития, применяемых для лечения маниакально-депрессивных состояний). Причины гипернатриемии суммированы в табл. 4.1.

Причины гипокалиемии

Недостаток поступления калия с пищей редко вызывает гипокалиемию, но может быть признаком хронического голодания, например при неврогенной анорексии. Более вероятно развитие гипокалиемии в результате увеличения потерь калия из организма. Это происходит при использовании некоторых диуретиков (фуросемид, лазикс). По-видимому, именно лечение диуретиками — основная причина гипокалиемии. Поэтому больным, пользующимся диуретиками, следует назначать добавки к пище, содержащие калий.

Экскрецию калия с мочой регулирует гормон альдостерон, вырабатываемый корой надпочечников. При излишке этого гормона выведение калия усиливается, что приводит к гипокалиемии. Такая картина характерна для синдрома Конна, при котором происходит неконтролируемое усиление выработки альдостерона опухолью надпочечника. Повышенный уровень альдостерона отчасти объясняет тяжелую гипокалиемию, которая имеет место при редко встречающемся синдроме Баттера и в сходных состояниях, связанных с перегрузкой жидкостью.

Как и натрий, калий может выводиться в больших количествах через желудочно-кишечный тракт. Так, тяжелая острая диарея или хроническая диарея в результате злоупотребления слабительными средствами могут вызывать значительные потери калия, приводящие к гипокалиемии. При рвоте калий обычно не теряется в значительных количествах, за исключением случаев стеноза пилорического отдела желудка, при котором сильная рвота кислым содержимым желудка вызывает алкалоз.

Таблица 4.1. **Наиболее важные причины изменений нормального уровня натрия и калия в сыворотке крови**

Причины уменьшения уровня натрия в сыворотке крови
■ Сердечная недостаточность
■ Цирроз печени
■ Диабетический кетоацидоз
■ Острая почечная недостаточность
■ Синдром неадекватной секреции АДГ
■ Болезнь Аддисона
■ Терапия диуретиками
■ Внутривенное введение жидкостей при рвоте, диарее, ожогах и т. д.
Причины увеличения уровня натрия в сыворотке крови
■ Продолжительная рвота или понос
■ Хроническая почечная недостаточность
■ Отсутствие чувства жажды (больной без сознания, травма головы)
■ Несахарный диабет
■ Синдром Конна
■ Синдром Кушинга
■ Избыточное введение натрийсодержащих жидкостей
■ Лечение препаратами лития
Причины уменьшения уровня калия в сыворотке крови
■ Неадекватное поступление (хроническое голодание)
■ Терапия диуретиками
■ Тяжелая или хроническая диарея (рвота)
■ Лечение диабетического кетоацидоза
■ Стеноз привратника желудка
■ Алкалоз
■ Синдром Конна
■ Синдром Баттера
■ Злоупотребление препаратами солодки и слабительными средствами
Причины увеличения уровня калия в сыворотке крови
■ Почечная недостаточность
■ Избыточное введение калия
■ Обширные повреждения тканей (травмы, большие хирургические вмешательства)
■ Ацидоз, в том числе диабетический кетоацидоз
■ Болезнь Аддисона
■ Ошибки при взятии и транспортировке образцов (гемолиз пробы, несвоевременная доставка в лабораторию)

Гипокалиемия может возникать не только в результате усиленного выведения калия из организма, но и из-за перехода калия из ВнеКЖ в клетки. Это может происходить по следующим причинам: из-за возрастания активности натриево-калиевого насоса или при дефиците ионов водорода (т. е. при увеличении pH крови — алкалоз). В первом случае ионы калия входят в клетки в обмен на ионы натрия, во втором — на ионы водорода (чтобы скорректировать pH ВнеКЖ). Гормон поджелудочной железы инсулин увеличивает активность натриево-калиевого насоса, так что при инсулиновой терапии больных с диабетическим кетоацидозом активизируется вход калия из ВнеКЖ в клетки. Этот эффект инсулина может использоваться как терапевтический для снижения уровня калия в плазме крови при тяжелой гиперкалиемии независимо от ее причины.

Переход калия из ВнеКЖ в клетки в обмен на ионы водорода присущ алкалозу и является причиной гипокалиемии при стенозе привратника, (и обильной рвоте — *В. Э.*). Эта тенденция к гипокалиемии усиливается увеличением выведения калия почками, так как ионы водорода удерживаются для компенсации алкалоза. Другие причины алкалоза, которые могут быть связаны с гипокалиемией, рассмотрены в гл. 6.

Причины гипокалиемии приведены в табл. 4.1.

Причины гиперкалиемии

Излишнее поступление калия с калийсодержащими добавками к пище, конечно, может вызывать гиперкалиемию (транзиторную. — *В. Э.*) гиперкалиемию, но чаще всего она возникает в результате ограничения экскреции этого элемента почками. При повреждении почек они теряют способность к выведению калия с мочой. Особенно характерной причиной гиперкалиемии является острая почечная недостаточность.

Аутоиммунная деструкция надпочечников (болезнь Аддисона) приводит к дефициту альдостерона — гормона, регулирующего выведение калия с мочой. Дефицит гормона снижает экскрецию калия и, следовательно, вызывает гиперкалиемию.

Калий в организме человека находится преимущественно внутри клеток. Обширные повреждения тканей приводят к высвобождению калия во ВнеКЖ. Например, причиной гиперкалиемии может быть серьезная травма или массивная деструкция клеток в результате цитотоксической терапии при лечении лейкемии. Гиперкалиемия будет еще более усиливаться, если имеется почечная недостаточность.

Калий выходит из клеток во ВнеКЖ в обмен на ионы водорода, если кровь слишком закислена. По этой причины ацидоз часто ассоциируется с гиперкалиемией. Причины ацидоза рассмотрены в главе 6. Здесь же мы остановимся на ацидозе, возникающем при неконтролируемом диабете.

Диабетический кетоацидоз, как правило, ассоциируется с гиперкалиемией, несмотря на то что в организме в целом калия не хватает. Недостаточность калия возникает в результате увеличения его потерь с мочой из-за осмотическаого диуреза, вызываемого выведением глюкозы. Однако эта недостаточность маскируется поступлением калия из клеток во ВнеКЖ вследствие ацидоза и дегидратации в результате массивных потерь воды во время осмотического диуреза. Таким образом, хотя калий и активно выводится из организма, его сывороточный уровень остается нормальным или даже повышенным. Но вскоре (когда ацидоз и дегидратация корригируются) дефицит калия все же становится очевидным. Так как калий начинает возвращаться в клетки и происходит регидратация, развивается гипокалиемия.

Важно также подчеркнуть, что повышение уровня калия может быть всецело или отчасти следствием ненадлежащего сбора, хранения или транспортировки образцов. Эта так называемая «псевдогиперкалиемия» встречается довольно часто и должна приниматься во внимание во всех случаях выявления гиперкалиемии.

Причины гиперкалиемии рассмотрены в табл. 4.1.

ЭФФЕКТЫ НАРУШЕНИЙ СЫВОРОТОЧНЫХ (ПЛАЗМЕННЫХ) КОНЦЕНТРАЦИЙ НАТРИЯ И КАЛИЯ

Признаки и симптомы гипонатриемии

Клинические проявления понижения уровня натрия в сыворотке крови зависят от причины, вызвавшей его, степени снижения показателя и скорости развития патологии. Умеренная гипонатриемия (130–135 ммоль/л) обычно клинически не проявляется. При снижении уровня натрия в плазме до 125 ммоль/л и менее у большинства пациентов начинают проявляться некоторые характерные симптомы, причем при быстром понижении концентрации натрия в более тяжелой форме. Как уже обсуждалось, чаще всего причиной тяжелой гипонатриемии является относительный избыток жидкости в организме. В данном случае симптомы возникают в результате гипергидратации клеток. Так как

к гипергидратации наиболее чувствительны клетки головного мозга, то и преобладают неврологические симптомы: головная боль, заторможенность, психическая депрессия и спутанность сознания. Тяжелая гипонатриемия (содержание натрия в плазме менее 115 ммоль/л), особенно при быстром развитии, приводит к конвульсиям и коме.

Если это состояние не корригировать, может наступить смерть больного. Если гипонатриемия развивается из-за недостатка натрия и воды, как при болезни Аддисона, то преобладают симптомы, характерные для снижения объема ВнеКЖ: пониженное АД, тахикардия и головокружение. Если же гипонатриемия возникает на фоне избытка натрия и воды, преобладают симптомы, связанные с увеличением объема ВнеКЖ: увеличение массы тела, отеки, гипертензия, одышка (отек легких) в ответ на физические усилия.

Признаки и симптомы гипернатриемии

Чаще всего гипернатриемия развивается вследствие дефицита воды как в КЖ, так и во ВнеКЖ. От скорости развития гипернатриемии зависит тяжесть сопровождающих ее симптомов, связанных с дегидратацией. К ним относятся жажда, сухость во рту, затрудненность глотания и красный распухший язык. Дегидратация клеток головного мозга вызывает неврологические симптомы: спутанность сознания и заторможенность, усиление нервно-мышечной активности (судорожные подергивания) и иногда — кому. Как и гипонатриемия, гипернатриемия может оказаться фатальной.

Признаки и симптомы гипокалиемии

Симптомы гипокалиемии обычно не возникают до тех пор, пока уровень калия не снизится до 3 ммоль/л. Они касаются прежде всего участия калия в передаче нервно-мышечного импульса. Наиболее часто встречающийся симптом — это мышечная слабость в сочетании с общей заторможенностью. Как следствие ослабления мышечного тонуса в желудочно-кишечном тракте могут возникать запоры. При тяжелой гипокалиемии возможны мышечные параличи. Со стороны сердца часто возникают аритмии: тахикардия или синусовая брадикардия. Типичные ЭКГ-признаки, которые можно использовать для диагностики гипокалиемии включают удлинение интервала P–R и депрессию сегмента ST. Гипокалиемия усугубляет токсические

эффекты дигоксина. Метаболический алкалоз (гл. 7), часто сопровождающий гипокалиемию, может вызывать симптомы тетании.

Признаки и симптомы гиперкалиемии

Гиперкалиемия может сопровождаться некоторым чувством мышечной слабости, правда, не столь определенным, как при гипокалиемии. Больные могут быть апатичны или даже дезориентированы. Иногда наблюдается затрудненность речи. Наиболее же серьезным симптомом, угрожающим жизни, является изменение сократимости миокарда. При уровне калия свыше 7,0 ммоль/л существует реальная опасность остановки сердца и внезапной коронарной смерти. К характерным для гиперкалиемии изменениям ЭКГ относятся высокие заостренные зубцы Т, низкие или исчезающие зубцы Р и расширенные комплексы QRS. Больным с тяжелой гиперкалиемией требуется неотложная терапия, снижающая содержание калия в крови.

История болезни 3

Марк Эндрюс — здоровый 22-летний атлет, представляющий свой колледж в высшей юношеской лиге американского футбола. После периода особенно интенсивных тренировок он обратился к врачу команды с жалобой на мышечные судороги. Врач поставил диагноз дегидратации и назначил внутривенную заместительную терапию жидкостями. За 5 ч Марк получил 5 л гипотонического солевого раствора с 5% глюкозой и еще 3 л жидкости через рот. В течение часа после внутривенного вливания Марк почувствовал острое недомогание и был помещен в палату неотложной помощи местного госпиталя в состоянии дезориентации, неспособный выполнять простейшие инструкции. У него наблюдалось затрудненное дыхание. Был взят анализ крови для определения концентрации мочевины и электролитов. Оказалось, что содержание натрия в сыворотке составляло 121 ммоль/л.

1. Какое содержание натрия низкое, нормальное или повышенное?
2. Объясняет ли результат анализа клиническое состояние Марка?
3. Почему проводилось внутривенное вливание жидкости?
4. Как нужно лечить этого больного?

Обсуждение истории болезни 3

1. Содержание натрия в сыворотке крови больного значительно снижено. Марк имел гипонатриемию при госпитализации.
2. Да. В большинстве случаев причиной гипонатриемии, как обсуждалось выше, является не дефицит натрия, а избыток жидкости (воды). Так как натрий быстро растворяется в избытке воды, эту форму гипонатриемии часто называют гипонатриемией разбавления. Избыток воды во ВнеКЖ приводит к ее проникновению через мембраны в клетки, в результате чего клетки становятся гипергидратированными (перегруженными водой). Наиболее чувствительны к перегрузке водой клетки головного мозга, поэтому у Марка наблюдались симптомы дезориентации. Накопление воды в легочной ткани привело к развитию отека легких, что вызвало затрудненность дыхания.
3. Гипотонический раствор (т. е. солевой раствор с более низкой, чем в плазме, концентрацией натрия) вводили, чтобы компенсировать дегидратацию, которая, как предполагал врач, возникла у Марка в результате интенсивных тренировок. В данном случае заместительная терапия внутривенно вводимой жидкостью оказалась слишком интенсивной.
4. При поступлении в стационар организм Марка был просто гипергидратирован. Основные принципы лечения этого состояния — ограничение воды и диуретическая терапия для повышения скорости выведения воды через почки, т. е. увеличения объема мочи.

Цитируемая литература

1. Smith D., McKenna K. & Thompson C. (2000) Hyponatraemia. Clin. Endocrinol. 52: 667–678.

Дополнительная литература

Inerarity S. & Stark J. (1997) *Fluids and Electrolytes,* 3rd edn. Springhouse Corporation, Springhouse, Pennsylvania.

Evans K. & Greenberg A. (2005) Hyperkalemia: a rewiew. J Intensive Care Med. 20: 272–290.

Harrington L. (2005) Potassium protocols: in search of evidence. *Cli. Nurse Spec*. **19**: 137–141.

Lin M., Liu S. & Lim I. (2005) Disordes of water imbalance. *Emerg. Med. Clin. North Am.* **23**: 747–770.

Marshall W. & Bangert S. (2004) Water, sodium and potassium. In: *Clinical Chemistry* (*5th edition*) pp. 13–39. Edinburgh: Mosby.

Эмануэль В. Л. Лабораторная диагностика заболеваний почек. — СПб: Изд-во СПбГМУ, 2003. — 277с.

Долгов В. В., Эмануэль В. Л., Ройтман А. П. Лабораторная диагностика нарушений водно-электролитного обмена и функционального состояния почек. — СПб.: Витап-Диагностикс, 2002. — 96 с.

Глава 5. Мочевина, креатинин, клиренс креатинина

Измерение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке или плазме крови включено в большинство обычно выполняемых биохимических анализов. Оба теста используются для оценки функции почек. Клиренс креатинина не входит в перечень рутинных анализов, но он также оценивает функцию почек. Для определения клиренса креатинина измеряют его концентрацию в суточной порции мочи или сыворотке.

НОРМАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Транспорт мочевины в почках: что такое скорость клубочковой фильтрации?

Почки являются сложным и совершенным фильтром для крови, который освобождает организм от нежелательных метаболических продуктов (в том числе креатинина и мочевины) вместе с излишками других веществ. Моча — продукт почечной фильтрации — представляет собой водный раствор этих нежелательных продуктов. Благодаря своей способности изменять объем и состав мочи, почки играют большую роль в поддержании постоянства плазмы крови и интерстициальной жидкости, окружающей клетки организма. Такое постоянство внутренней среды является необходимым условием для нормального функционирования клеток. От этого зависит жизнь.

Функциональная единица почки — нефрон (рис. 5.1), который состоит из клубочка и почечных канальцев.

В каждой почке содержится около 1 млн нефронов. Образование мочи начинается в клубочках, через которые кровь проходит со скоростью 1,25 л/мин. Гидродинамическое давление фильтра-

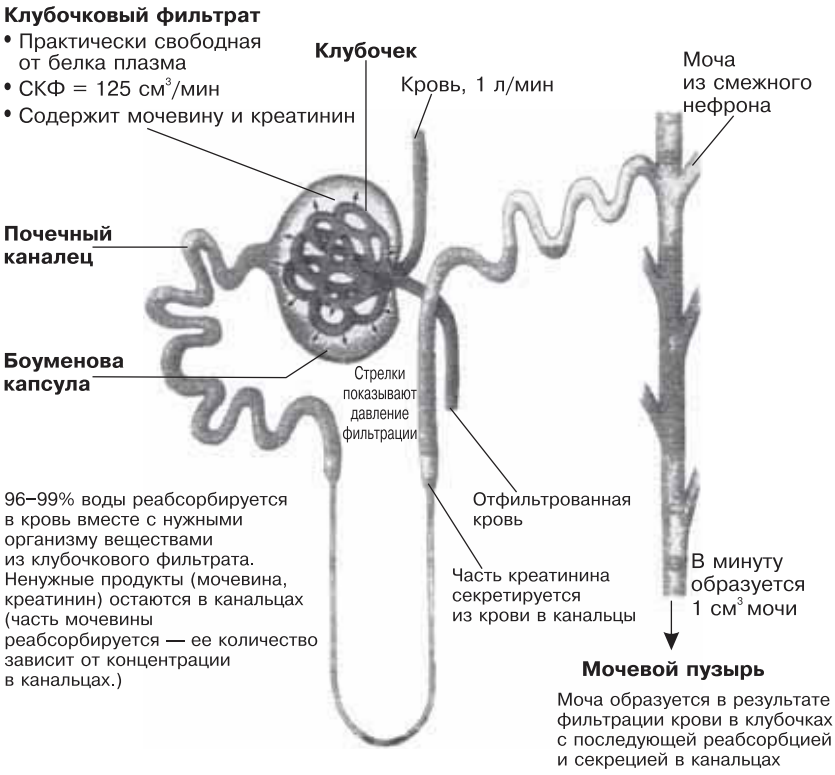

Клубочковый фильтрат
• Практически свободная от белка плазма
• СКФ = 125 см³/мин
• Содержит мочевину и креатинин
Клубочек
Кровь, 1 л/мин
Моча из смежного нефрона
Почечный каналец
Боуменова капсула
Стрелки показывают давление фильтрации
96–99% воды реабсорбируется в кровь вместе с нужными организму веществами из клубочкового фильтрата. Ненужные продукты (мочевина, креатинин) остаются в канальцах (часть мочевины реабсорбируется — ее количество зависит от концентрации в канальцах.)
Отфильтрованная кровь
Часть креатинина секретируется из крови в канальцы
В минуту образуется 1 см³ мочи
Мочевой пузырь
Моча образуется в результате фильтрации крови в клубочках с последующей реабсорбцией и секрецией в канальцах

Рис. 5.1. Нефрон — функциональная единица почки

ции внутри капиллярной сети позволяет воде и другим веществам с низкой или средней массой молекул (включая мочевину и креатинин) проходить из крови в боуменову капсулу. Образующийся т. н. клубочковый фильтрат представляет собой по сути дела плазму, освобожденную от белков (белки и клетки крови слишком велики для того, чтобы пройти через почечный фильтр).

Скорость, с которой образуется этот фильтрат, называется скоростью клубочковой фильтрации (СКФ). У здорового человека она составляет в среднем 125 мл/мин (180 л в день). Если бы не существовало способов реабсорбции продуктов из клубочкового фильтрата, то за несколько часов организм потерял бы весь объем крови. На самом же деле состав и объем клубочкового фильтрата значительно видоизменяются при прохождении через канальцевый аппарат. Около 99% профильтрованных клубочками воды и эссенциальных компонентов крови (напри-

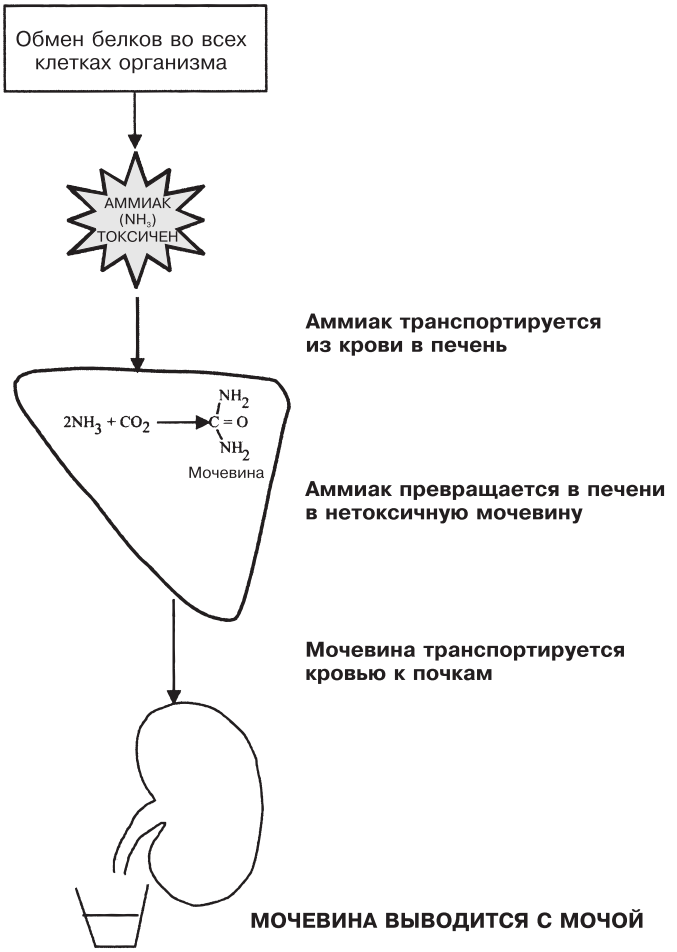


Рис. 5.2. Образование и дальнейшая судьба мочевины

мер, электролитов, аминокислот, глюкозы и т. п.) реабсорбируются обратно в кровь. Почки способны также секретировать некоторые вещества из крови в канальцы в ходе конечного этапа регуляции состава мочи. Точное количество реабсорбируемой воды и нутриентов зависит от метаболических требований организма в данный момент времени, но моча — конечный продукт фильтрации, канальцевой реабсорбции и секреции — образуется со скоростью примерно 1 мл/мин, т. е. 1,5 л в день.

Скорость клубочковой фильтрации — это параметр, имеющий первостепенную важность для нефрологов, так как он

определяет функцию почек. В любом случае снижения почечной функции, какова бы ни была его причины, происходит уменьшение СКФ. Имеется четкая корреляция между величиной СКФ и тяжестью заболевания почек. СКФ начинает снижаться на очень ранних стадиях нарушения почечной функции, гораздо раньше появления патологических симптомов. Заболевание почек может быть острым (развивается в течение нескольких часов или дней) и хроническим (медленное прогрессирование в течение нескольких лет). Острые и хронические заболевания отличаются скоростью снижения СКФ.

Что такое мочевина и креатинин?

В ходе нормального клеточного метаболизма и аминокислот образуется аммиак (NH_3). Этот токсический побочный продукт метаболизма транспортируется кровью в печень, где обезвреживается, превращаясь в мочевину в ферментативном процессе, называемом циклом мочевины (рис. 5.1).

Мочевина как таковая не несет метаболической функции. Как вторичный метаболит она должна элиминироваться из организма. Синтезируясь в печени, она переносится с кровью в почки, откуда выводится с мочой.

Креатинин играет подобную роль. Как и мочевина, он является побочным продуктом обмена веществ. Синтезируется он в основном в мышцах — высвобождается из сокращающихся миоцитов и транспортируется в почки, откуда экскретируется вместе с мочевиной в составе мочи. Если способность почек выводить мочевину и креатинин нарушается, они начинают накапливаться в крови — сывороточные концентрации обоих метаболитов возрастают.

Регуляция уровня мочевины и креатинина в почках

И мочевина, и креатинин фильтруются из крови в почечных клубочках. Так как оба этих продукта являются побочными метаболитами, нет необходимости в их реабсорбции (однако в очень незначительных количествах метаболиты реабсорбируется. — *В. Э.*). Для мочевины этот процесс активизируется, если ее концентрация в фильтрате слишком высока. Креатинин же и в норме в небольших количествах может секретироваться из крови в канальцы. Принимая во внимание незначительность этих эффектов, можно сказать, что количества мочевины и креатинина, эк-

скретируемые с мочой, зависят в основном от СКФ: когда она снижается, уменьшается и экскреция мочевины и креатинина, а значит, повышаются их уровни в крови.

Клиренс креатинина — способ измерения скорости клубочковой фильтрации

Хотя концентрация мочевины и креатинина в плазме отражает СКФ и влияет на нее, это не позволяет прямо измерить СКФ. Уровни этих метаболитов в крови не увеличиваются существенно до тех пор, пока почки не теряют свою функцию примерно на 50%, поэтому являются плохими индикаторами незначительных нарушений на ранних стадиях почечных заболеваний. Хотя определение клиренса креатинина имеет некоторые недостатки, это достаточно адекватный для повседневной клинической практики и вполне доступный метод прямого измерения СКФ и, следовательно, более чувствительный и специфичный способ определения почечной недостаточности на ранних стадиях, чем оценка содержания мочевины и креатинина в крови. Фактически клиренс креатинина — это объем плазмы крови, который очищается от креатинина за 1 мин при прохождении через почки. Чем выше клиренс, тем эффективнее работают почки по очищению крови от креатинина и выведению его с мочой.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ МОЧЕВИНЫ И КРЕАТИНИНА В СЫВОРОТКЕ/ПЛАЗМЕ КРОВИ

Подготовка пациента. Специальной подготовки не требуется.
Время взятия образца. Кровь можно брать в любое время дня, если только она не используется для определения клиренса креатинина (см. ниже).
Требования к пробе. Оба этих теста обычно входят в набор скрининговых. Для их проведения требуется несколько миллилитров крови. Определение проводят в сыворотке или плазме крови. Если в вашей лаборатории определяют эти показатели в сыворотке, кровь можно забирать в обычную пробирку без антикоагулянта. Если для анализа используют плазму, то кровь собирают в пробирку, содержащую антикоагулянт гепарин литий.
Эффекты хранения. Концентрации мочевины и креатинина не изменяются в течение 24 ч при комнатной температуре.

Окончание на след. стр.

Окончание

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КЛИРЕНСА КРЕАТИНИНА

Для определения клиренса креатинина необходимо измерить его концентрацию в крови и в аликвоте, забранной из хорошо перемешанной суточной порции мочи. Нужно также измерить общий объем суточной мочи. Исходя из результатов этих измерений, клиренс креатинина рассчитывают по формуле:

$$C = (K_м \times V)/K_{кр},$$

где C — клиренс креатинина; $K_м$ — концентрация креатинина в моче (ммоль/л); $K_{кр}$ — концентрация креатинина в крови (моль/л); V — объем выделяемой в единицу времени мочи (мл/мин).

Если суточная моча для анализа собрана не полностью, расчет может оказаться неверным.

Подготовка пациента. В некоторых лабораториях пациентам рекомендуют временно не включать в диету мясо, чтобы минимизировать зависимые от питания колебания уровня сывороточного креатинина*.

ТРЕБОВАНИЯ К ПРОБАМ КРОВИ И МОЧИ:

- В некоторых лабораториях для сбора суточной порции мочи (табл. 5.1) используют бутыли, содержащие консервант.
- Для определения сывороточной/плазменной концентрации креатинина собирают несколько миллилитров венозной крови.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

НОРМЫ:

концентрация мочевины в сыворотке/плазме** — 2,5–6,5 ммоль/л;
концентрация креатинина в сыворотке/плазме** — 55–105 мкмоль/л;
клиренс креатинина — 70–130 мл/мин.

КРИТИЧЕСКИЕ ЗНАЧЕНИЯ:

концентрация мочевины в сыворотке/плазме > 28,0 ммоль/л;
концентрация креатинина в сыворотке/плазме > 400 мкмоль/л.

Старение ассоциируется со снижением почечной функции, так что уровень мочевины в крови с возрастом увеличивается. Тенденция к росту концентрации креатинина вследствие возрастного снижения функциональной активности почек уравновешивается снижением его продукции благодаря уменьшению по

---

* Грамотно при расчетах для стандартизации делать поправку на мышечную массу, поэтому на направлении пациента нужно указать его рост и массу тела. — *В. Э.*

** Зависят от метода исследования, пола и возраста! — *В. Э.*

Таблица 5.1. **Протокол сбора суточной мочи**

Иногда для постановки диагноза и мониторинга необходимо измерять скорость экскреции с мочой тех или иных субстанций, присутствующих в ней в норме. Для этого требуется собрать мочу за определенный промежуток времени (обычно за 24 ч).

Обоснованность результатов, полученных при анализе суточной мочи, во многом зависит от аккуратности сбора образца. Должна быть собрана *вся* моча, выделенная больным за 24 ч.

- Получите из лаборатории специальный контейнер для сбора суточной мочи. Для выполнения некоторых анализов требуется контейнер с консервантом. Он может обладать разъедающими свойствами (например, соляная кислота), поэтому нужно соблюдать меры предосторожности.
- Наклейте на контейнер этикетку с данными пациента и временем начала сбора мочи.
- Объясните пациенту, что он должен собрать всю мочу, выделенную им за 24 ч.
- В любое удобное время (обычно это 9 ч утра) мочевой пузырь полностью опорожняют и выливают эту порцию мочи.
- *Вся* моча, выделенная после этого времени, должны быть собрана в контейнер.
- В 9 ч утра следующего дня мочевой пузырь снова полностью опорожняют. Эту последнюю порцию мочи добавляют в контейнер.
- Собранная моча, предназначенная для анализа, должна быть отправлена в лабораторию как можно скорее.

Внимание! Иногда объем суточной мочи превышает вместимость двухлитрового контейнера. Если это произошло, то необходимо получить второй контейнер для завершения сбора всей выделенной мочи.

Если по ошибке хотя бы одна из порций мочи не была собрана в контейнер — вся моча собранная до этого момента должна быть вылита и сбор продолжают в новый контейнер, полученный из лаборатории.

Все время сбора мочи контейнер должен храниться в холодильнике.

мере старения мышечной массы. Клиренс креатинина с увеличением возраста значительно снижается.

Концентрация мочевины в крови — это отражение баланса между скоростью ее синтеза в печени и скоростью ее выведения почками. Концентрация креатинина в крови отражает равновесие между скоростью его продукции сокращающимися мышечными клетками и скоростью почечной экскреции. Если синтез/продукция увеличивается и/или экскреция уменьшается, концентрация в плазме растет. Если же синтез/продукция снижается и/или экскреция увеличивается, концентрация в плазме падает.

Причины снижения концентрации мочевины в сыворотке/плазме крови

Беременность

Беременность обычно приводит к увеличению СКФ и, следовательно, к повышению скорости экскреции мочевины. Беременные женщины, как правило, имеют более низкий уровень мочевины в крови, чем небеременные.

Диета с низким содержанием белков

Синтез мочевины зависит от состояния белкового и аминокислотного обмена, который в свою очередь определяется поступлением пищевых белков. Поэтому в условиях соблюдения диеты с очень низким содержанием белков мочевины синтезируется существенно меньше, чем при нормальном питании.

Болезни печени

Синтез мочевины происходит в печени. Хотя эта функция практически не нарушается при заболеваниях печени легких степеней, для больных с печеночной недостаточностью характерны снижение синтеза мочевины и накопление токсичного аммиака.

Причины снижения концентрации креатинина в сыворотке/плазме крови

Беременность

Беременность ассоциируется с увеличением экскреции креатинина.

Уменьшение мышечной массы

Креатинин синтезируется в сокращающихся мышцах. Любое заболевание, сопровождаемое существенным снижением мышечной массы (например, мышечные дистрофии), может приводить к патологическому снижению уровня креатинина в плазме.

Причины повышения концентрации мочевины и креатинина в сыворотке/плазме крови

Почечные причины

Уровни мочевины и креатинина в крови возрастают, если СКФ, отражающая функциональное состояние почек, значительно снижается. Почечные клубочки аналогичны некоторым другим фильтрационным системам, в которых скорость зависит от трех факторов:

- скорости, с которой жидкость (в данном случае — кровь) поступает для фильтрации;
- проходимости фильтра («блокирование» фильтра ведет к снижению скорости фильтрации);
- противодействующего давления с другой стороны фильтра, уменьшающего скорость фильтрации.

Распространяя эти закономерности на многообразие случаев почечной недостаточности, можно предложить простую классификацию заболеваний почек: преренальные (уменьшение потока крови к почкам), ренальные (повреждение собственно почечного фильтра) и постренальные (затруднение оттока мочи). В табл. 5.2 представлены данные, подчеркивающие, что низкая СКФ и, соответственно, повышенные уровни мочевины и креатинина в крови являются характерным признаком всех вариантов почечной дисфункции. С помощью этих тестов нельзя поставить точный диагноз почечному больному.

Однако они являются хорошими маркерами прогрессирования заболевания почек, потому что при снижении СКФ (почечной функции) сывороточные концентрации мочевины и креатинина растут.

Необходимо помнить, что нормальные концентрации мочевины и креатинина не исключают ранней стадии почечного заболевания; рост этих показателей наблюдается только при существенном ограничении функции почек. Это положение проиллюстрировано на рис. 5.3: концентрации мочевины и креатинина в плазме не выходят за пределы нормы до тех пор, пока СКФ не опускается до 40 мл/мин, т. е. примерно на 50% от нормального значения.

Хотя значительное увеличение уровня мочевины ($> 10{,}0$ ммоль/л) всегда свидетельствует о поражении почек, более умеренное повышение этого показателя (от 6,5 до

Таблица 5.2. **Низкая СКФ и повышенное содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови присущи всем разновидностям почечной дисфункции**

Преренальная (ренальная) патология	Ренальная патология	Постренальная, ренальная патология
Низкая СКФ вследствие уменьшения тока крови через почечные клубочки Структура почек нормальна, но нарушена их функция	Низкая СКФ вследствие «блокирования» (повреждения) клубочкового фильтра. Структура почек нарушена, и, следовательно, нарушена их функция	Низкая СКФ вследствие блокирования дистальной стороны клубочков противодействующим фильтрации давлением
Основные причины ■ Любые воздействия, которые снижают объем крови, проходящий через почки (гиповолемический шок) ■ Обширные кровотечения (травма, большие хирургические вмешательства) ■ Значительные потери соли и воды (тяжелая диарея и рвота, обширные ожоги) ■ Септический шок ■ Кардиогенный шок (снижение сердечного выброса вследствие инфаркта миокарда, сердечной недостаточности)	**Основные причины** ■ Паренхиматозные заболевания почек (гломерулонефрит, пиелонефрит, амилоидоз и др.) ■ Диабетическая нефропатия (осложнение длительного течения диабета) ■ Поликистоз почек ■ Подагра ■ Токсическое повреждение (лекарства, тяжелые металлы)	**Основные причины** Любая патология, приводящая к затруднению оттока мочи: ■ камни в почках или мочеточниках, ■ опухоли (рак мочевого пузыря, предстательной железы)

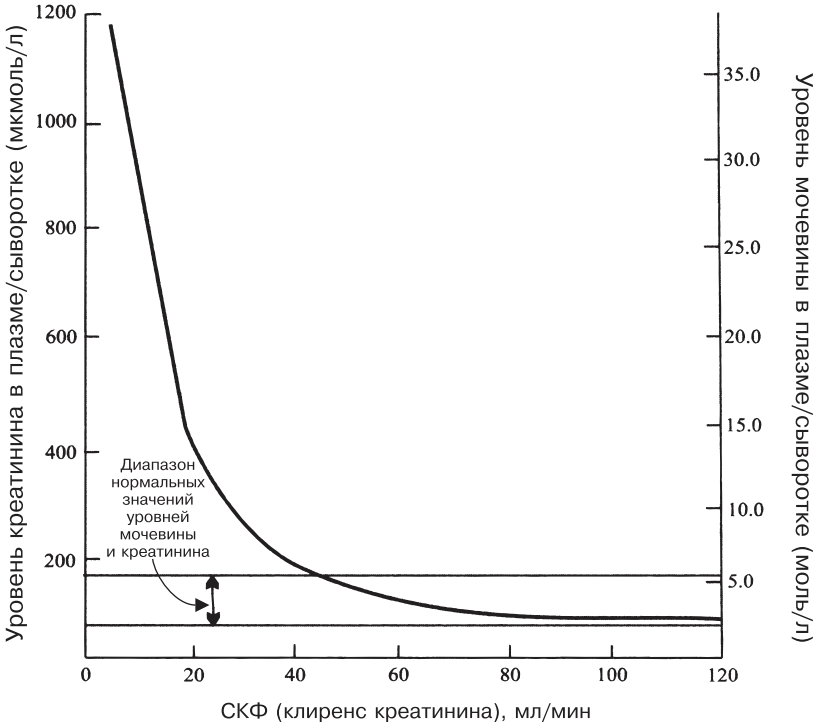


Рис. 5.3. Взаимоотношения между СКФ и концентрациями мочевины и креатинина в плазме крови.
Внимание! Концентрации мочевины и креатинина в плазме крови остаются нормальными до тех пор, пока СКФ не снижается более чем на 50%.

10,0 ммоль/л) может быть проявлением другой патологии. В этих случаях уровень креатинина остается нормальным. Такое пограничное повышение концентрации мочевина при нормальном содержании креатинина в плазме, вероятно, является следствием внепочечной патологии. Если же умеренно повышаются оба показателя, то это проявление дисфункции почек.

Внепочечные причины повышения уровня мочевины

Высокобелковая диета

Слишком богатая белками диета является причиной активации синтеза мочевины.

Хроническое голодание

Длительное голодание сопровождается усилением катаболизма белков, так как организм начинает использовать их как источник энергии, необходимой для выживания. Возросший распад белков приводит к повышению синтеза мочевины.

Кровотечения из желудочно-кишечного тракта

Желудочно-кишечные кровотечения из язв, опухолей и т. п. ассоциируется с увеличением всасывания белков (кровь в кишечнике — это высокобелковая «пища») и, следовательно, вызывает активацию синтеза мочевины.

Дегидратация

При дегидратации количество реабсорбированной из почечных канальцев в кровь мочевины (после этапа клубочковой фильтрации) увеличивается.

Причины снижения клиренса креатинина

Так как определение клиренса креатинина является прямым измерением СКФ, его значение снижается при уменьшении СКФ. Снижение клиренса креатинина свидетельствует о повреждении почек. По уровню клиренса креатинина можно судить о тяжести их поражения, но не о диагнозе, так как СКФ уменьшается при заболеваниях почек разной этиологии. Этот показатель — более чувствительный индикатор ранних стадий почечной патологии, чем уровни мочевины и креатинина в плазме крови. На точность определения клиренса креатинина большое влияние оказывает правильность сбора суточной мочи для анализа.

ПОСЛЕДСТВИЯ ПОВЫШЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ МОЧЕВИНЫ И КРЕАТИНИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ

Хотя известно, что почечная недостаточность, какова бы ни была ее причина, ассоциируется с повышением содержания мочевины и креатинина в крови и по их значениям можно судить о тяжести состояния больного, нет доказательств того, что симптомы почечного заболевания являются прямым следствием такого повышения. Однако лица, у которых увеличены концент-

рации мочевины и креатинина, могут иметь клинические признаки и симптомы поражения почек:

- болевой синдром (внизу спины);
- нарушение нормального оттока мочи (1000–2000 мл в день):
  анурия — моча не выводится;
  олигурия — выведение < 500 мл мочи в день;
  полиурия — выведение > 2000 мл мочи в день;
- повышенное артериальное давление;
- накопление жидкости в тканях (отеки);
- наличие крови и/или белка в моче (гематурия/протеинурия) и иные изменения, обнаруживаемые при проведении общего анализа мочи.

Уремический синдром

Уремический синдром — это совокупность симптомов, которые являются следствием значительного снижения СКФ (менее 30%, т. е. клиренс креатинина менее 30 мл/мин). Такая степень почечной дисфункции всегда сопровождается увеличением концентрации мочевины и креатинина в крови. Ранее считали, что эти симптомы появляются благодаря токсическому действию мочевины (отсюда название синдрома), но в дальнейшем стало ясно, что это не так. Симптомы нарастают, когда увеличивается уровень мочевины/креатинина и снижается клиренс креатинина. Они включают:

- нарастающую усталость, ухудшение мышления, спутанность сознания, судороги и иногда кому;
- потерю аппетита, тошноту, рвоту и диарею;
- зуд;
- анемию и вызываемую ею одышку;
- нарушения кислотно-основного баланса.

Оценка СКФ по уровню креатинина в плазме

Одно из существующих ограничений метода определения клиренса креатинина — то, что для него необходимо очень тщательно собрать суточную мочу. Это не только требует времени и не слишком удобно для больного и медицинского персонала, но и порождает ошибки из-за неудачного выбора времени или неаккуратного сбора порций суточной мочи. Такие ошибки могут приводить к завышению или занижению истинного клиренса креатинина.

Этот показатель (а значит, и СКФ) можно оценить только по концентрации креатинина в плазме крови, не собирая мочу. Одна из наиболее часто используемых для этого формул была предложена в 1976 г. Кокрофтом и Гаультом [1]. По ней можно рассчитать клиренс креатинина по его уровню в плазме (сыворотке), возрасту, массе тела, росту, полу и этнической принадлежности:

$$\text{клиренс креатинина (мл/л)} = \frac{(140 - \text{возраст в годах}) \times \text{масса тела (кг)}}{\text{креатинин в плазме (сыворотке) в мкмоль/л}}.$$

Для мужчин полученный результат умножают на 1,2,
для женщин — на 1,04,
для лиц негроидной расы — на 1,18.

В недавно опубликованных национальных рекомендациях [2] по идентификации и мониторингу больных с хронической почечной недостаточностью предлагается использовать модифицированную формулу Кокрофта–Гаульта для оценки СКФ по клиренсу креатинина. В рекомендуемой формуле нет поправок на массу тела и рост больного:

$$\text{СКФ} = 186 \times \{[\text{креатинин в сыворотке/плазме} + 88{,}4]^{-1{,}154}\} \times \text{возраст}^{-0{,}0203} \times 0{,}0742 \text{ (для женщин)} \times 1{,}21 \text{ (для лиц негроидной расы)},$$

где единицы измерения: СКФ в мл/мин, креатинин сыворотки/плазмы в мкмоль/л, возраст в годах*.

Руководство рекомендует, чтобы креатинин плазмы измеряли и оценивали СКФ каждые 3–12 мес. для тех, у кого диагно-

---

* Расчет величины клубочковой фильтрации можно проводить, исходя из возраста, пола, расы и уровня мочевины (ммоль/л), креатинина (ммоль/л) и альбумина (г/дл) в крови по уравнению MDRD (Am. J. Kidney Dis, 2002. — Vol. 39, Suppl. 1. — P. S17–S31):

$$\text{СКФ} = 170 \times (\text{креатинин} \times 0{,}0113)^{-0{,}999} \times \text{возраст}^{0{,}176} \times (\text{мочевина} \times 2{,}8)^{-0{,}17} \times \text{альбумин}^{0{,}318}.$$

Для женщин полученную величину умножают на 0,762, для чернокожих пациентов — на 1,18. Этот способ позволяет оценить СКФ у подавляющего числа обследуемых пациентов без сбора мочи (следовательно, без измерения диуреза и уровня креатининурии), что уменьшает затраты при сохранении клинической информативности. — *В. Э.*

Таблица 5.3. **Рекомендации по ежегодному определению уровня креатинина в сыворотке крови**

Ежегодное определение уровня креатинина в сыворотке крови рекомендуется следующим группам взрослых, имеющих риск развития хронических заболеваний почек
Это пациенты, у которых имеется:
■ диабет
■ ишемическая болезнь сердца или какое-либо другое состояние, связанное с атеросклерозом
■ сердечная недостаточность
■ гипертензия
■ системная красная волчанка
■ ревматоидный артрит
■ миелома
■ почечнокаменная болезнь
■ персистирующая протеинурия
■ гематурия неясной этиологии
А также пациенты, длительно использующие какие-либо потенциально нефротоксичные лекарственные препараты

стированы хронические почечные заболевания (частота зависит от тяжести поражения почек). Кроме того, рекомендуется ежегодное измерение для тех, кто имеет высокий риск развития болезней почек (табл. 5.3).

История болезни 4

Джей Редбридж, 48-летняя домохозяйка, доставлена в состоянии шока машиной скорой помощи в местное отделение неотложной помощи из магазина, где она делала покупки. Она сообщила, что в последнее время чувствовала себя очень утомленной, и связывает это с обнаружением у себя черного стула — признака (называемого меленой) желудочно-кишечного кровотечения. При обследовании были выявлены анемия и гипотония. Предварительно поставлен диагноз желудочно-кишечного кровотечения неизвестной этиологии. Больной сделан клинический анализ крови и определен уровень мочевины и электролитов в крови. Были получены следующие результаты:

натрий — 139 ммоль/л;
калий — 4,1 ммоль/л;

бикарбонат — 24 ммоль/л;
мочевина — 9,2 ммоль/л;
креатинин — 78 мкмоль/л.

1. Нормальны ли полученные значения концентраций мочевины и креатинина?
2. Свидетельствуют ли эти значения о наличии заболевания почек?
3. Подтверждают ли результаты лабораторных анализов предварительный диагноз?
4. При каких состояниях еще могут наблюдаться подобные уровни мочевины и креатинина в крови?
5. Можно ли ожидать, что у миссис Редбридж нормальное значение клиренса креатинина?

Обсуждение истории болезни

1. Концентрация мочевины в крови миссис Редбридж повышена, но уровень креатинина находится в нормальных пределах.
2. Концентрация мочевины, равная 9,2 ммоль/л, может свидетельствовать о снижении почечной функции. Утомляемость и анемия также могут быть проявлениями заболевания почек. Однако уровень креатинина в крови нормальный, что свидетельствует скорее всего о внепочечной причине возрастания содержания мочевины.
3. Да. Кишечное кровотечение приводит к значительному повышению всасывания белков, так как кровь переваривается кишечными ферментами. Таким образом, усиленная утилизация белков активизирует продукцию мочевины. Если скорость синтеза мочевины превосходит скорость ее выведения, уровень мочевины в крови повышается. Креатинин продуцируют сокращающиеся миоциты, поэтому его уровень в крови не зависит от увеличения катаболизма белков. Комбинация повышенного уровня мочевины и нормального уровня креатинина говорит в пользу предварительного диагноза.
4. Хотя повышенный уровень мочевины в крови почти всегда свидетельствует о заболевании почек, существует несколько внепочечных причин такого повышения, включая желудочно-кишечное кровотечение с пограничным увеличением содержания мочевины. Подобные результаты анализа (как у миссис Редбридж) могут наблюдаться при длитель-

ном голодании, дегидратации и очень высоком содержании белков в пище.

5. Если в соответствии с результатами лабораторных исследований почки миссис Редбридж действительно работают нормально, то и клиренс креатинина у нее должен быть нормальным.

Цитируемая литература

1. Cockroft D. & Gault M. (1976) Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16: 31–41.
2. Royal College of Physicians (2005) *Chronic Kidney disease in adults: UK guidelines for identification, management and referral*. London: RCP.

Дополнительная литература

Lameire N., Van Biesen W. & Vanholder R. (2005) Acute renal failure. Lancet 365: 417–430.
Manjunath G., Sarnak M. & Levey A. (2001) Estimating glomerular filtration rate. Dos and don'ts for assessing kidney function. Postgrad Med. 110: 55–62.
Parmer M. (2002) Chronic renal disease. Br. Med. J. 325: 85–90.
Эмануэль В. Л. Пособие для семейного врача по лабораторным технологиям и интерпретации исследования мочи. — Тверь: Триада, 2007. — 128 с.

Глава 6. Определение кальция и фосфата в сыворотке крови

В основном кальций и фосфат содержатся в костях, хотя в небольших количествах эти жизненно необходимые компоненты находятся и в крови. Два теста, рассматриваемые в этой главе (определение сывороточной/плазменной концентрации кальция и фосфата), часто выполняются вместе с двумя другими анализами, которые обсуждаются в гл. 10: определением концентрации альбумина и активности щелочной фосфатазы. Эти четыре теста, составляющие вместе так называемый «костный профиль», являются диагностическими исследованиями первой линии при подозрении на метаболические заболевания костей. Причина заболевания костей часто кроется в дисфункции удаленного органа (например, паращитовидных желез, почек или желудочно-кишечного тракта), который участвует в регуляции концентрации кальция и фосфата в плазме. Следовательно, определение этих показателей часто требуется пациентам, страдающим заболеваниями этих органов. Существует еще три больших группы пациентов, которым необходимо определение кальция. Это онкологические больные, лица, находящиеся в критическом состоянии, и недоношенные младенцы.

Перечень лабораторных анализов в отделениях интенсивной терапии часто включает измерение плазменной концентрации кальция. Следовательно, средние медицинские работники должны знать, как выполняется это исследование.

НОРМАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Пищевые источники кальция и фосфора

В обычном ежедневном рационе европейца в среднем содержится порядка 1000 мг кальция. Рекомендуемый минимум для

взрослых составляет 700 мг кальция в день. Основной источник кальция — молоко и молочные продукты. Кроме того, этот элемент содержится в листовых зеленых овощах, соевых бобах и орехах. Кальцием обогащают муку и некоторые сухие завтраки-мюсли. В некоторых районах много кальция содержится в водопроводной воде. Менее половины полученного с пищей кальция всасывается в кишечнике, в основном в двенадцатиперстной кишке. Остальное выводится с калом. В организме уровень кальция находится под гормональным контролем, что обеспечивает баланс между потребностью в этом элементе и его поступлением.

Большинство продуктов питания содержит фосфор, обычно ежедневно с пищей поступает 1000 мг этого элемента. Больше всего фосфора содержится в мясе и молочных продуктах

Распределение кальция и фосфата в организме

В организме взрослого человека содержится около 1 кг кальция (Ca) и 600 г фосфора (P), последний — в комбинации с кислородом, в виде оксида (PO_4). Основное количество кальция (99%) и фосфата (85%) приходится на кости, где они входят в состав кристаллов гидроксиапатита — $Ca_{10}(PO_4)_6OH_2$. Кристаллы гидроксиапатита вместе с белком коллагеном являются основными структурными компонентами костей и зубов. Кальций и фосфор в совокупности составляют 65% от массы костей. Незначительное количество кальция (<1%), находящегося в костях, обменивается с кальцием крови. Это позволяет выводить в кровь излишек кальция, когда его уровень в костях выше необходимого, и обеспечивает обратный транспорт, если в крови содержание элемента понижено.

В крови циркулирует около 350 мг (8,7 ммоль) кальция, концентрация его при этом составляет 2,5 ммоль/л. Половина этого количества связывается с белком альбумином, а остальной кальций находится в ионизированной (Ca^{++}), свободной форме. Именно свободная фракция кальция является физиологически активной. В конечном итоге, эта очень маленькая, но жизненно важная часть общего пула кальция содержится в каждой клетке организма. Концентрация кальция в клетках измеряется в нмоль/л, что составляет всего 1/1000 от уровня в плазме крови.

15% фосфата, который не входит в состав костной ткани, распределяется между клетками и внеклеточным простран-

ством, включая кровь. В плазме содержится 1% от общего пула элемента в организме (концентрация составляет примерно 1 ммоль/л).

Функции кальция и фосфата

И кальций, и фосфат играют важнейшую роль как основные компоненты костей и зубов. Ионизированный кальций, циркулирующий в плазме, — это кофактор, необходимый для работы ферментов, участвующих в процессе свертывания крови. Это также источник кальция, требующегося для осуществления многих других клеточных процессов, например электрического проведения нервного импульса, сокращения скелетной мускулатуры и сердечной мышцы, нервно-мышечной передачи. Регуляция при участии кальция — неотъемлемая часть множества процессов, в которых гормоны действуют на клетки-мишени. Таким образом, функционирование многих гормонов зависит от уровня ионизированного кальция. Фактически немногие физиологические функции могут осуществляться без участия хотя бы минимальных количеств ионов кальция внутри клетки.

Фосфат входит в состав многих ключевых биологически активных молекул: нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК), фосфолипиды (структурные компоненты всех клеточных мембран) и многие другие интермедиаты, включая аденозинтрифосфат (АТФ) — основной источник химической энергии в клетке. Неорганический фосфат (тот, который не входит в состав более крупных органических молекул) действует в крови и моче как буфер, участвуя в таком жизненно важном процессе, как поддержание нормального уровня pH крови.

Многие функции кальция и фосфата зависят от поддержания их уровня в плазме в достаточно узких пределах. В следующем разделе описаны механизмы, поддерживающие нормальную концентрацию кальция в плазме. Нарушение одного или более из этих механизмов часто является причиной патологических изменений содержания кальция и/или фосфата.

Физиологический контроль концентрации кальция в плазме

Концентрация кальция в плазме отражает баланс между его поступлением с пищей с последующим всасыванием в желудочно-кишечном тракте и выведением его из организма с мочой.

Кроме того, как уже отмечалось, кальций может циркулировать между плазмой и костями. Эти пути транспорта кальция и, соответственно, его концентрация в крови, находятся под контролем двух гормонов: паратгормона (паратиреоидный гормон, ПТГ) и кальцитриола (производное витамина D). Эти же гормоны регулируют и уровень фосфата в плазме.

Источник, секреция и эффекты паратгормона

ПТГ — гормон, регулирующий уровень кальция, продуцируется и секретируется четырьмя крошечными (с рисовое зерно) паращитовидными железами, расположенными близко к поверхности или прямо на щитовидной железе. Клетки паращитовидных желез чувствительны к концентрации ионов кальция в крови, омывающей железу. Ее уменьшение приводит к стимуляции желез, продукции и секреции ими ПТГ (рис. 6.1). ПТГ транспортируется с кровью к двум органам-мишеням: почкам и костям. В результате из костей в кровь высвобождается кальций и уменьшается его почечная экскреция в мочу. В конечном итоге происходит восстановление нормального уровня кальция в плазме. При повышении концентрации кальция в крови секреция ПТГ подавляется. Этот гормон также снижает уровень фосфата посредством действия на почки, усиливая его секрецию в мочу. Конечный результат действия ПТГ — увеличение концентрации кальция и снижение концентрации фосфата в крови.

Источник, секреция и эффекты кальцитриола

Кальцитриол (1,25-дигидроксихолекальциферол) — второй гормон, регулирующий уровень кальция. Это производное витамина D, высвобождаемое почками. Витамин D не только поступает в организм с пищей, но еще и синтезируется в коже под действием солнечного света из холестериноподобного вещества — 7-дегидроксихолестерина. Независимо от источника поступления в организм витамин D в дальнейшем в двухступенчатом процессе превращается в кальцитриол (рис. 6.2). Первая реакция происходит в печени, вторая — в почках. Вторая реакция, в результате которой кальцитриол поступает из почек в кровь, находится под контролем ПТГ. Когда уровень кальция в плазме снижен и, следовательно, уровень ПТГ повышен, продукция и секреция кальцитриола почками также усиливаются. Этот процесс, как и продукция и секреция ПТГ, запускается в случае снижения содержания ионов кальция в крови, а ингибируется при его повышении или увеличении уровня фосфата.

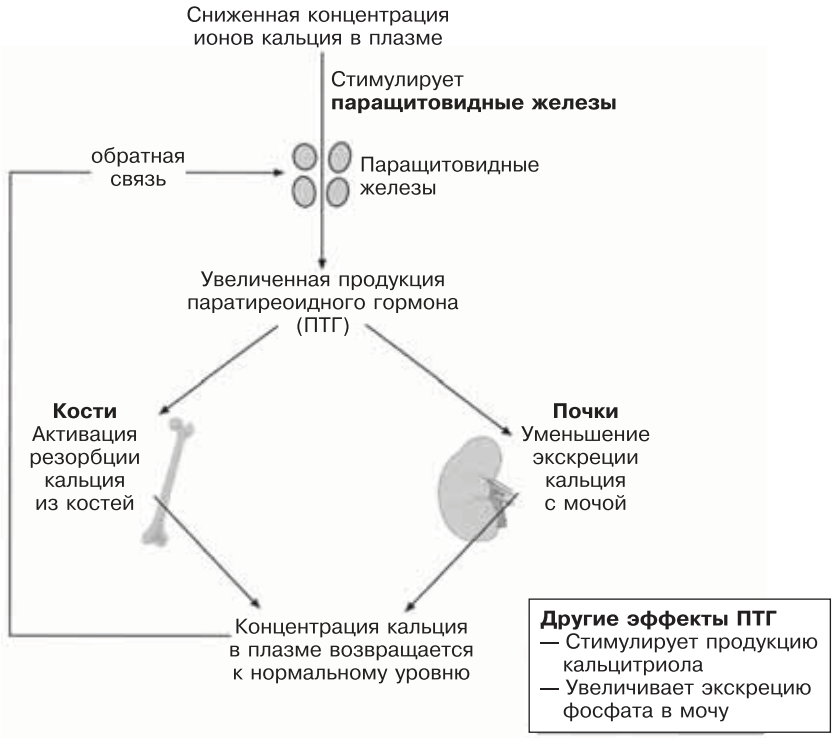


Рис. 6.1. Регуляция концентрации кальция в плазме паратиреоидным гормоном

Кальцитриол действует прежде всего на желудочно-кишечный тракт, где стимулирует всасывание поступающих с пищей кальция и фосфата. Эффект этого гормона заключается в увеличении их содержания в плазме. Вместе с ПТГ кальцитриол поддерживает на физиологическом уровне концентрации кальция и фосфата в крови.

Таким образом, поддержание нормальных уровней кальция и фосфата в плазме зависит от следующих обстоятельств:

- диеты, содержащей необходимые количества кальция, фосфора и витамина D;
- нормального функционирования желудочно-кишечного тракта, обеспечивающего всасывание этих трех нутриентов;
- инсоляции, достаточной для адекватного эндогенного синтеза витамина D;

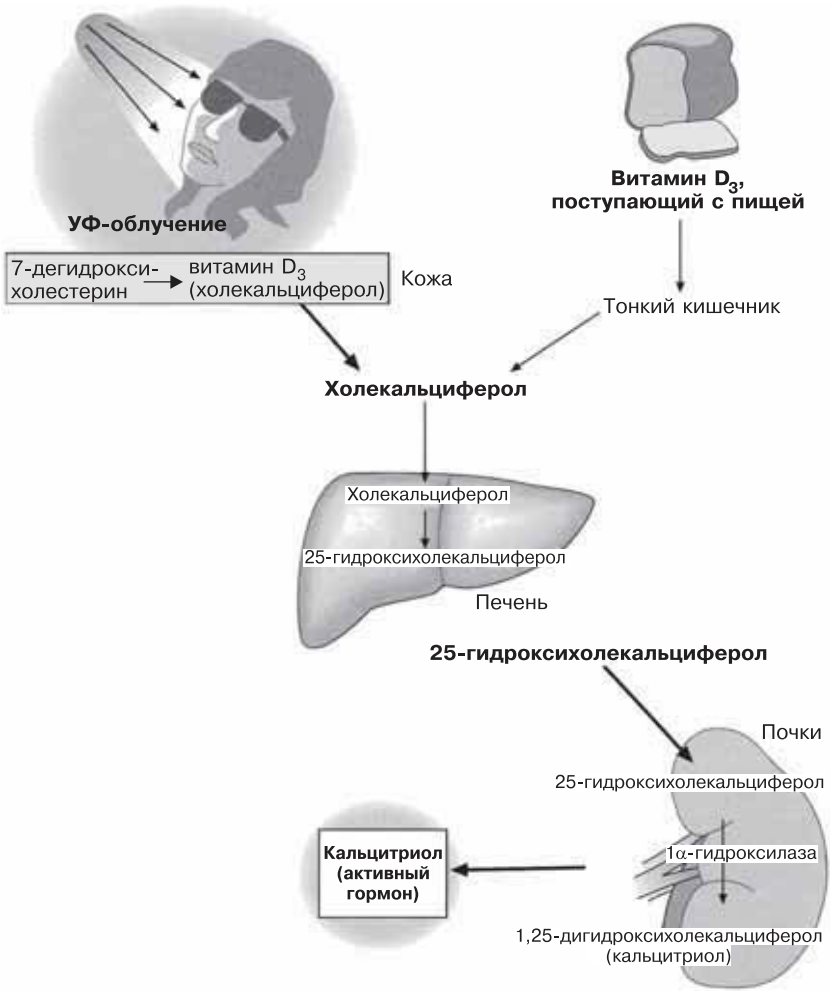


Рис. 6.2. Образование кальцитриола из витамина D

- функции паращитовидных желез, секретирующих ПТГ;
- нормального функционирования печени и почек, в которых происходит превращение витамина D в кальцитриол;
- нормального функционирования почек, обеспечивающих секрецию кальцитриола и, таким образом, регуляцию экскреции кальция и фосфата с мочой;

- состояния метаболизма костной ткани, обеспечивающего физиологический обмен кальция (и фосфата) между кровью и костями.

Для обеспечения жизнедеятельности важнее поддержание определенного уровня ионов кальция в плазме, чем в костях, поэтому, если запасы кальция ограничены, организм «жертвует» минерализацией костей для обеспечения нормальной концентрации Ca^{++} в плазме.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ КАЛЬЦИЯ И ФОСФАТА

В условиях лаборатории определяют общую концентрацию кальция (т. е. общее содержание ионизированного кальция и кальция, связанного с альбумином). В отделениях интенсивной терапии, имеющих соответствующее оборудование, определяют физиологически активную фракцию — ионизированный кальций. Это важно иметь в виду при взятии образцов и интерпретации результатов (см. ниже).

Подготовка пациента

Никакой особой подготовки пациента к взятию крови не требуется.

Время взятия крови

Взять кровь для определения уровня кальция и фосфата можно в любое время.

Подготовка образца

Определение общего уровня кальция в плазме в условиях диагностической лаборатории

Для выполнения анализа в условиях лаборатории берут около 5 мл венозной крови. Определения можно проводить как в сыворотке, так и в плазме крови. Если в вашей лаборатории используют для определения сыворотку, то кровь собирают в пробирку без антикоагулянта. Если же используют плазму, то нужны пробирки с антикоагулянтом — гепарином литием. Другие антикоагулянты при взятии крови для измерения уровня кальция и фосфата не подходят.

Так как наложение жгута может повлиять на результаты измерения содержания кальция, этим приемом в данном случае не пользуются. При неправильной технике взятия крови могут повреждаться клеточные мембраны, что приводит к гемолизу (см. *Определение уровня натрия и калия*, гл. 4). Фосфата больше внутри клеток крови, чем в плазме, поэтому повреждение мембран приводит к выходу фосфата в плазму и, следовательно, к завышению результатов определения. В гемолизированных пробах определять уровень фосфата нельзя.

Далее будет обсуждаться, почему для интерпретации результатов определения уровня кальция требуется знание концентрации альбумина в крови. Если у больного нет результатов свежего анализа альбумина, то следует сделать его параллельно с определением содержания кальция.

Определение уровня ионизированного кальция в отделении интенсивной терапии

В современных газовых анализаторах, используемых в отделениях и палатах интенсивной терапии, часто имеется встроенный блок для одновременного определения концентрации кальция с использованием тех же антикоагулянтов для артериальной крови (см. гл. 7). Это позволяет оценить физиологически активную фракцию общего кальция — ионизированный кальций. В этом случае необходимо соблюдать те же правила сбора проб, что и для анализа газового состава крови, даже если требуется определить только уровень ионов кальция.

Содержание ионизированного кальция можно измерять не только в артериальной, но и в венозной крови, соблюдая требования, обычно предъявляемые к сбору образцов артериальной крови для определения газов. Для интерпретации полученных результатов не нужно иметь результаты оценки концентрации альбумина. Потребность в определении содержания фосфата в условиях блока интенсивной терапии крайне низкая, чаще это исследование проводят, используя технологии стационарных лабораторий.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Для интерпретации результатов определения уровня кальция необходимо знать концентрацию альбумина в плазме и pH крови.

Влияние альбумина на уровень кальция

Если концентрация альбумина в сыворотке или плазме крови не соответствует норме, для точной интерпретации результатов лабораторного определения сывороточного (плазменного) уровня кальция необходимо сделать поправку. Для такой коррекции предложено использовать различные формулы. Одна из наиболее часто употребляемых выглядит следующим образом:

При концентрации альбумина в плазме > 45 г/л

уровень Ca с поправкой (моль/л) =
измеренный уровень Ca (моль/л) – [0,02 × альбумин (г/л) – 45].

При концентрации альбумина в плазме < 40 г/л

уровень Ca с поправкой (моль/л) =
измеренный уровень Ca (моль/л) – [0,02 × (40 – альбумин, г/л)].

Влияние pH на уровень кальция

На соотношение ионизированного и неионизированного кальция оказывает влияние pH крови. При высоких значениях pH (алкалоз) меньше кальция находится в ионизированном виде, при низких (ацидоз) — больше. Клиническое значение этого влияния продемонстрировано в Истории болезни 6 (гл. 7). В целом же, можно сказать, что при нарушении кислотно-основного баланса интерпретация результатов определения уровня кальция в крови несколько затрудняется.

Нормы

Концентрация кальция в сыворотке/плазме (общий Ca, с поправкой) — 2,20–2,60 ммоль/л;

концентрация ионов кальция в плазме — 1,15–1,30 ммоль/л;

концентрация фосфата в сыворотке/плазме — 0,80–1,40 ммоль/л.

Критические значения

Концентрация кальция в сыворотке/плазме (общий Ca, с поправкой) < 1,50 и > 3,30 ммоль/л;

концентрация ионов кальция в плазме < 0,80 и > 1,60 ммоль/л.

Термины, используемые при интерпретации

Гиперкальциемия — концентрация кальция в сыворотке/плазме (общий Са, с поправкой) > 2,60 ммоль/л или концентрация ионов кальция в плазме > 1,30 ммоль/л.

Гипокальциемия — концентрация кальция в сыворотке/плазме (общий Са, с поправкой) < 2,20 ммоль/л или концентрация ионов кальция в плазме < 1,15 ммоль/л.

Гиперфосфатемия — концентрация фосфата в сыворотке/плазме > 1,40 ммоль/л.

Гипофосфатемия — концентрация фосфата в сыворотке/плазме < 0,80 ммоль/л.

Причины гиперкальциемии

Два наиболее частых причины гиперкальциемии — это злокачественные заболевания (рак) и первичный гипрепаратиреоз.

Гиперкальциемия и онкологические заболевания

Считается, что избыточная продукция опухолевыми клетками полипептида, называемого паратгормон-связанным (подобным) белком (ПТГсБ), является основной причиной гиперкальциемии, которая может иметь место у онкологических больных [1]. Как следует из названия этого белка, он структурно и функционально подобен продуцируемому паращитовидными железами ПТГ, регулирующему кальциевый обмен. Действие ПТГсБ подобно действию ПТГ, вызывающему высвобождение кальция из костей в кровь и, соответственно, увеличение его уровня в плазме. Но концентрация ПТГ в плазме находится под контролем содержания в ней кальция (продукция гормона активируется при снижении уровня кальция и снижается при его увеличении), а синтез ПТГсБ злокачественными клетками — нет. Неизбежное следствие неконтролируемого синтеза ПТГсБ опухолевыми клетками — снижение уровня кальция в костях ниже нормы и значительное увеличение его концентрации в крови.

Гиперкальциемия характерна для всех разновидностей опухолевых поражений. С большей вероятностью она встречается при опухолях легких, молочной железы, гортани, области головы и пищевода, чем у больных с опухолями почек, желудка и кишечника.

Чаще всего гиперкальциемия имеется у больных с множественной миеломой (примерно у половины) и опухолями костного мозга. В этих случаях причиной гиперкальциемии является не избыточная продукция ПТГсБ, а деструкция костной ткани (и, следовательно, высвобождение кальция) в результате инфильтрации опухолевыми клетками.

В целом, гиперкальциемия регистрируется на поздней стадии развития солидного рака кости, когда опухолевый процесс широко распространился из первичного очага, и является, таким образом, плохим прогностическим признаком. Уровень кальция в крови важно определять еще и потому, что лечение приводит к его нормализации и снятие симптомов гиперкальциемии может улучшить качество жизни онкологических больных [2].

Первичный гиперпаратиреоз

Постоянно повышенный уровень кальция в крови в отсутствие злокачественных новообразований свидетельствует в пользу первичного гиперпаратиреоза — второй наиболее часто встречающейся причины гиперкальциемии у госпитализированных больных и первой — в общей популяции. Хотя это состояние встречается у людей разного возраста и пола, все же чаще им страдают женщины в период постменопаузы [3]. Почти во всех случаях первичного гиперпаратиреоза причиной избыточной, неконтролируемой секреции ПТГ является доброкачественная опухоль (аденома) одной из четырех паращитовидных желез. Значительно реже это следствие патологического увеличения (гиперплазии) всех паращитовидных желез.

Во многих случаях гиперкальциемия выявляется случайно при биохимическом скрининге, выполняемом для того, чтобы объяснить наблюдаемые у пациента симптомы, не связанные явно между собой. В течение нескольких лет до постановки диагноза больного могут беспокоить неспецифические признаки гиперкальциемии (например, депрессия, запор), а у некоторых пациентов (особенно при умеренной гиперкальциемии — 2,60–2,80 ммоль/л) вообще не наблюдается каких-либо ее симптомов. Без лечения первичный гиперпаратиреоз может вызывать деминерализацию костей (вследствие неконтролируемого воздействия ПТГ на костную ткань), отложение кальция в почках и их заболевание, образование кальциевых камней в мочевых путях и, в редких случаях — очень тяжелую гиперкальциемию с угрозой для жизни [4]. Единственным методом лечения является оперативное удаление аденомы.

Редкие причины

В 80% случаев гиперкальциемию вызывают обсуждаемые выше две причины. Такие весьма распространенные заболевания, как хроническая почечная недостаточность и тиреотоксикоз, довольно редко ассоциируются с гиперкальциемией. Примерно у 10% больных саркоидозом, представляющим собой редкое заболевание, которое поражает преимущественно легкие, наблюдается гиперкальциемия из-за избыточной продукции кальцитриола и соответствующего усиления всасывания пищевого кальция. Этот же механизм лежит в основе развития гиперкальциемии при туберкулезе легких и потреблении витамина D в слишком высоких дозах. Наконец, гиперкальциемию могут вызывать некоторые лекарственные средства, особенно тиазидные диуретики и препараты лития. Иногда причину гиперкалициемии найти так и не удается.

Основные причины увеличения уровня кальция в сыворотке/плазме крови суммированы в табл. 6.1.

Причины гипокальциемии

Гипокальциемия встречается гораздо реже, чем гиперкальциемия. Так как концентрация кальция в плазме возрастает под действием таких гормонов, как ПТГ и кальцитриол, можно ожидать, что их дефицит или ослабление эффекта может приводить к гипокальциемии.

Гипопаратиреоз: сниженная продукция паратгормона

Гипопаратиреоз относится к редким состояниям. Чаще всего он развивается в результате повреждения паращитовидных желез при хирургических вмешательствах. Анатомическая близость и обильное кровоснабжение щитовидной и паращитовидных желез делает последние особенно уязвимыми при выполнении операций на щитовидной железе. Свою роль играют также маленькие размеры и вариабельность анатомии паратиреоидных желез. По тому же механизму развивается гипокальциемия после удаления аденомы паращитовидных желез у больных с первичным гиперпаратиреозом.

Приблизительно у 14% пациентов, подвергшихся тотальной тиреоидэктомии, развивается временный гипопаратиреоз. Устойчивый гипопаратиреоз встречается после таких операций

значительно реже — примерно у 2% прооперированных больных [5]. Риск развития гипопаратиреоза с последующей гипокальциемией зависит от обширности хирургического вмешательства на щитовидной или паращитовидных железах [6], но для всех больных после операции должен быть налажен мониторинг уровня кальция в плазме.

К более редким причинам развития гипопаратиреоза и связанной с ним гипокальциемии относятся поражение паращитовидных желез в результате аутоиммунного заболевания и их врожденное отсутствие или недостаточное развитие.

Сниженная продукция кальцитриола

Гипокальциемия является признаком такого заболевания костей в детском возрасте, как рахит, и его эквивалента у взрослых — остеомаляции. В обоих случаях она возникает в результате дефицита витамина D — предшественника кальцитриола. Гипокальциемия развивается из-за недостатка кальцитриола, который приводит к ограничению всасывания кальция и фосфата, поступающих с пищей. Способствующий развитию гипокальциемии дефицит витамина D может быть следствием разных причин: просто недостаточного поступления с продуктами питания или заболеваний желудочно-кишечного тракта (например, колит, болезнь Крона либо поджелудочной железы (хронический панкреатит), ограничивающих всасывание витамина даже при достаточном его поступлении. Причиной авитаминоза может быть также редкое пребывание на солнце, что затрудняет синтез витамина D.

В норме физиологический ответ на уменьшение уровня кальция в плазме независимо от его причины заключается в усилении продукции ПТГ и, значит, высвобождении кальция из костей в кровь. Если дефицит витамина D не корригируют, секреция ПТГ остается повышенной. Вымывание кальция из костей, индуцируемое ПТГ, приводит к их деформации у детей при рахите и деминерализации у взрослых при остеомаляции.

Гипокальциемия часто встречается при хронической почечной недостаточности и несколько реже при хронических болезнях печени и первичном билиарном циррозе. Это отражает ключевую роль, которую играют почки и печень в превращении витамина D в кальцитриол, и важное значение почек в минимизации потерь кальция с мочой. Гипокальциемия при хронических заболеваниях печени усиливается при дефиците ви-

тамина D из-за снижения продукции желчи (желчные кислоты необходимы для всасывания этого витамина). Некоторые антиконвульсанты, метаболизирующиеся в печени, ограничивая печеночный метаболизм витамина D, также могут ингибировать синтез кальцитриола. Поэтому больные, длительно использующие эти препараты, имеют в перспективе риск развития гипокальциемии с последующей деминерализацией костей.

Гипокальциемия в критических состояниях

Гипокальциемия часто развивается у больных, находящихся в критическом состоянии (до 85%) [7]. В этих условиях определяют только фракцию ионизированного кальция, поскольку поправка к уровню общего кальция на содержание альбумина в крови (см. выше) для таких больных не корректна [8]. В отделениях интенсивной терапии причинами гипокальциемии у больных наиболее часто служат: острая почечная недостаточность, алкалоз, сепсис, острый панкреатит, тяжелые ожоги и рабдомиолиз. Вызывать гипокальциемию может и массивная гемотрансфузия.

Неонатальная гипокальциемия

Гипокальциемия нередко наблюдается в первые один-два дня жизни. Для фетального развития костей требуется относительно высокое содержание кальция в плазме *in utero*. Физиологический процесс перехода плода из внутриматочного существования к неонатальной независимости сопровождается быстрым снижением уровня кальция в плазме в первые 24–48 ч. Предполагается, что преходящая неонатальная гипокальциемия развивается вследствие недостаточной зрелости паращитовидных желез (продукция ПТГ в ответ на снижение концентрации кальция ограничена) у новорожденного (временный гипопаратиреоз). Риск развития гипокальциемии по этому механизму особенно высок у недоношенных младенцев и новорожденных с низким весом, а также у детей, родившихся у матерей, страдающих сахарным диабетом.

Считается, что более поздняя неонатальная гипокальциемия, развивающаяся на второй неделе после рождения, отражает неадекватный ответ почек (вследствие их незрелости) на ПТГ. Недостаточность витамина D у младенца в результате его дефицита у матери во время беременности также может приводить к гипокальциемии в раннем детском возрасте.

Основные причины снижения содержания кальция в сыворотке/плазме суммированы в табл. 6.1.

Таблица 6.1. **Основные причины отклонений от нормы уровней кальция и фосфата в плазме крови**

Причины гиперкальциемии
■ Злокачественные новообразования (часто)
■ Гиперпаратиреоз (часто)
■ Хроническая почечная недостаточность
■ Тиреотоксикоз
■ Саркоидоз
■ Применение некоторых лекарств (например, препараты лития, тиазидные диуретики)
Причины гипокальциемии
■ Гипопаратиреоз вследствие операции на щитовидной/паращитовидных железах
■ Гипопаратиреоз вследствие аутоиммунной деструкции, врожденной патологии паращитовидных желез
■ Дефицит витамина D вследствие – алиментарной недостаточности – недостатка солнечного света – мальабсорбции в результате заболеваний желудочно-кишечного тракта/поджелудочной железы
■ Критическое состояние
■ Хроническая почечная недостаточность
■ Хроническое заболевание печени
■ Неонатальный период (незрелость паращитовидных желез)
Причины гиперфосфатемии
■ Почечная недостаточность
■ Массивная тканевая/клеточная деструкция (например, рабдомиолиз/химиотерапия)
■ Гипопаратиреоз
Причины гипофосфатемии
■ Первичный гиперпаратиреоз
■ Алиментарная недостаточность
■ Мальабсорбция в результате желудочно-кишечных заболеваний
■ Дефицит витамина D
■ Диабетический кетоацидоз

Причины гиперфосфатемии

Почки, которые регулируют содержание фосфата в организме человека, выводя его излишки с мочой, играют в поддержании нормальной концентрации фосфата в крови центральную роль. Поэтому наиболее частой причиной повышения уровня фосфата в сыворотке/плазме крови является почечная недостаточность (как острая, так и хроническая): из-за потери почками способности выводить излишек фосфата с мочой увеличивается его концентрация в крови.

Избыточное поступление фосфата в организм редко бывает причиной развития гиперфосфатемии. Это может наблюдаться у больных, находящихся на парентеральном питании. Поскольку витамин D усиливает абсорбцию пищевого фосфата, причиной гиперфосфатемии может быть и передозировка этого витамина.

Значительно более высокое содержание фосфата в клетках/тканях по сравнению с его уровнем во внеклеточной жидкости (крови) приводит к тому, что при массивной деструкции тканей (например, при рабдомиолизе) существенно возрастает концентрация фосфата в крови за счет выхода из поврежденных клеток. По этому же механизму гиперфосфатемия развивается при любых заболеваниях или лечении (например, при химиотерапии), сопровождающихся усилением катаболических процессов.

Как уже отмечалось, важную роль в регуляции уровня фосфата в крови играет ПТГ, который увеличивает его почечную экскрецию. Это объясняет увеличение концентрации фосфата в плазме при недостаточности ПТГ (гиперпаратиреозе).

Основные причины увеличения содержания фосфата в сыворотке/плазме суммированы в табл. 6.1.

Причины гипофосфатемии

Гипофосфатемия развивается по трем основным механизмам: снижение поступление фосфата с пищей, увеличение потерь фосфата (с мочой) и усиление транспорта фосфата из плазмы крови в клетки.

Присутствие фосфатов практически во всех продуктах питания объясняет редкость развития гипофосфатемии по этому механизму, однако это случается при продолжительной алиментарной недостаточности (например, при алкоголизме или таких нарушениях питания, как нервная анорексия). У людей, стра-

дающих такими хроническими желудочно-кишечными заболеваниями, как болезнь Крона или целиакия, гипофосфатемия возникает в результате неадекватного всасывания фосфата из пищи. В данном случае она выступает как компонент общего синдрома мальабсорбции, затрагивающего всасывание многих других нутриентов. Так как для синтеза кальцитриола, необходимого для осуществления физиологического всасывания фосфата, необходим витамин D, дефицит последнего также может приводить к развитию гипофосфатемии.

Гипофосфатемия, возникающая в результате усиления транспорта фосфата из крови в клетки, характерна для диабетического кетоацидоза (см. гл. 3) и респираторного алкалоза (см. гл. 7).

Основные причины снижения содержания фосфата в сыворотке/плазме суммированы в табл. 6.1.

ПОСЛЕДСТВИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ УРОВНЯ КАЛЬЦИЯ И ФОСФАТА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Основные клинические последствия изменения нормального уровня кальция в крови объясняются его центральной ролью в передаче сигналов между нейронами (нейротрансмиссия) и в нервно-мышечных соединениях (нейромышечная трансмиссия). Поскольку функционирование нервной системы, скелетных мышц, сердца и желудочно-кишечного тракта во многом зависит от этих опосредованных ионами кальция сигналов, все они вместе или по отдельности могут страдать, если содержание кальция в плазме выходит за рамки нормы.

Признаки, симптомы и последствия повышения уровня кальция

В целом, можно сказать, что разнообразие и тяжесть патологических симптомов отражают степень гиперкальциемии. Если при умеренной гиперкальциемии, когда уровень кальция в сыворотке/плазме колеблется в пределах 2,60–3,00 ммоль/л, патологические симптомы практически не проявляются, то при увеличении этого показателя ≥ 3,50 практически всегда появляются клинические симптомы и признаки, часть из которых может носить угрожающий жизни характер.

Из желудочно-кишечных симптомов наиболее часто встречаются тошнота, рвота и запор. Со стороны центральной нервной системы наблюдаются такие нарушения нейропсихического со-

стояния, как сонливость, депрессия и спутанность сознания. Могут также возникать психозы, судорожные припадки и даже кома. Обычны мышечная слабость и повышенная утомляемость. Сердечно-сосудистые проявления включают аритмии, имеющие характерные проявления на ЭКГ. При увеличении уровня кальция > 3,50 ммоль/л существует вероятность остановки сердца, поэтому необходимо проведение срочных мероприятий по коррекции гиперкальциемии.

Частым признаком умеренно тяжелой гиперкальциемии является неспособность почек эффективно концентрировать мочу, что проявляется полиурией (увеличением объема мочи) и полидипсией (жаждой). Длительно сохраняющаяся гиперкальциемия, даже если она умеренная, может приводить к отложению кальция в почках с тенденцией формированиях камней. Длительное компенсаторное усиление почечной функции может закончиться развитием почечной недостаточности.

Признаки, симптомы и последствия понижения уровня кальция

Умеренная гипокальциемия (уровень общего кальция в крови с поправкой на альбумин находится в диапазоне 1,80–2,20 ммоль/л) может не проявляться клинически. Но при более тяжелой гипокальциемии обязательно возникают симптомы тетании вследствие увеличения нервно-мышечной возбудимости. К ним относятся повышенная нервная чувствительность, ощущения покалывания в онемевших участках тела, болезненные мышечные спазмы и подергивания, в тяжелых случаях — конвульсии и судорожные припадки. Ларингеальные спазмы мешают нормального дыханию, а при тяжелой гипокальциемии могут угрожать жизни пациента.

К проявлениям гипокальциемии относятся и сердечные аритмии с характерной картиной ЭКГ.

При длительно существующей гипокальциемии у больных наблюдаются такие нейропсихические симптомы, как сниженное настроение и психозы, а также повышается риск развития катаракты и сердечной недостаточности.

Признаки, симптомы и последствия повышения уровня фосфата

Не существует клинических симптомов, напрямую связанных с повышением концентрации фосфата в плазме крови, но сразу по нескольким механизмам это приводит к снижению уровня кальция в сыворотке/плазме. Поэтому у многих пациентов с гипер-

фосфатемией можно обнаружить симптомы гипокальциемии, описанные выше. Потенциально гиперфосфатемия может приводить к отложению фосфата кальция в тканях — кальцификации.

Одно из важнейших последствий этого процесса — это кальцификация артерий, затронутых атеросклеротическим процессом, что чревато развитием коронарной недостаточности и мозгового инсульта. В настоящее время считается, что высокий риск кардиоваскулярной смерти у больных с хронической почечной недостаточностью обусловлен прежде всего гиперфосфатемией с последующей кальцификацией артерий, так часто встречающейся у больных этой группы [9].

Признаки, симптомы и последствия понижения уровня фосфата

У большинства пациентов с гипофосфатемией содержание фосфата в плазме крови лежит в пределах 0,5–0,8 ммоль/л. При таком умеренном снижении нормального показателя редко обнаруживаются какие-либо патологические симптомы. Однако тяжелая гипофосфатемия (< 0,3 ммоль/л) манифестирует клинически. Основное ее проявление — мышечная слабость, которая может затрагивать мышцы, участвующие в акте дыхания. В ответ на снижение уровня АТФ может развиваться массивная деструкция мышц (рабдомиолиз). Следствием дефицита фосфата в эритроцитах является их разрушение, приводящее к анемии. Со стороны центральной нервной системы могут наблюдаться такие симптомы, как спутанность сознания, судороги, редко — кома.

История болезни 5

Миссис Риддл, 42-летняя женщина, пожаловалась своему лечащему врачу на два эпизода запора за последний месяц. Физикальный осмотр не выявил у пациентки никаких отклонений от нормы. Во время второго визита, когда миссис Риддл вновь пожаловалась на запор, у нее взяли кровь для биохимического анализа. Были получены следующие результаты:

кальций плазмы — 2,68 ммоль/л;
альбумин плазмы — 32 г/л;
фосфат плазмы — 0,8 ммоль/л.

1. Какова у пациентки концентрация кальция в плазме с поправкой на содержание альбумина?

2. Что означает полученный результат: у пациентки нормо-, гипо- или гиперкальциемия?
3. Каков наиболее вероятный диагноз и что является причиной запора?
4. Какой анализ нужно сделать для подтверждения диагноза?

Обсуждение истории болезни

1. Концентрация кальция в плазме с поправкой на содержание альбумина равна 2,84 ммоль/л (как сделать расчет, см. выше).
2. Концентрация кальция в плазме с поправкой на содержание альбумина и без нее превышает 2,60 ммоль/л, что означает гиперкальциемию. Истинное увеличение содержания кальция в крови (полученный показатель оказался равным 2,68 ммоль/л) маскируется несколько сниженным уровнем альбумина. Только сделав на это поправку, можно верно оценить степень гиперкальциемии (показатель с поправкой равен 2,84).
3. Хотя существует множество причин гиперкальциемии, в большинстве случаев (80%) она развивается при опухолевых процессах (рак) и гиперпаратиреоза (избыток ПТГ). Если речь идет об опухолевом процессе, обычно ко времени обнаружения гиперкальциемии уже поставлен диагноз. Так как пациентка относительно молода, в целом чувствует себя хорошо, за исключением жалоб на запор, вряд ли причиной гиперкальциемии у нее является рак. Наиболее вероятный диагноз в данном случае — гиперпаратиреоз. Запор — характерное проявление гиперкальциемии. Неудивительно и отсутствие других симптомов гиперпаратиреоза — у многих больных к моменту постановки диагноза никаких клинических проявлений болезни еще нет.
4. Гиперпаратиреоз можно подтвердить, определив концентрацию ПТГ в крови — она должна быть повышена.

Цитируемая литература

1. Takai E., Yano T., Iguchi H. *et al.* (1996) Tumor-induced hypercalcemia and parathyroid hormone-related protein in lung carcinoma. *Cancer* **78**: 1384–1387.
2. Lamy O., Jenzer-Closuit A. & Burckhaardt P (2001) Hypercalcaemia of malignancy: an undiagnosed and undertreated disease. *J. Intern. Med.* **250**: 73–79.

3. Birkenhager J. C. & Bouillon R. (1996) Asymptotic primery hyperparathyroidism. Postgrad. Med. J. 72:323–326.
4. Womg P., Carmeci C. *et al.* (2001) Parathyroid crisis in a 20 year old — an unusual cause of hypercalcaemic crisis. *Postgrad. Med. J.* **77**: 468–470.
5. Bron L. P/ & O'Brien C. (2004) Total thyroidectomy for clinically benign disease of the thyroid. *Br. J. Surg.* **91**(5): 569–574.
6. Ozbas S., Kocak S. *et al.* (2005) Comparison of the complications of subtotal, near total and total thyroidectomy in the surgical management of multinodular goiter. *Endocr. J.* **52**: 199–205.
7. Hastbacka J. & Pettila V. (2003) Prevalence and predictive value of ionized hypocalcaemia among critically ill patients. *Acta Anaeshesiol. Scand.* **47**: 1264–1269.
8. Dickerson R., Alexander K. H. *et al.* (2003) Accuracy of method to estimate ionized and «corrected» serum calcium concentrations in critically ill multiple trauma patients receiving specialized nutrition support. *J. Parenter. Enteral Nutr.* **28**(3): 133–141.
9. Fatica R. & Dennis V. (2002) Cardiovascular mortality in chronic renal failure: hyperphosphatemia, coronary calcification, and the role of phosphate binders. *Cleve Clin. J. Med.* **69**(supple 3): S21–27.

Глава 7. **Газы крови**

Использование термина «газы крови» не полностью описывает этот тест, потому что, хотя он и включает измерение содержания двух физиологически важных газов, присутствующих в крови (кислорода — O_2 и углекислого газа — CO_2), но подразумевает также определение pH крови и еще нескольких других параметров кислотно-основного равновесия. Это исследование принципиальное, хотя и не единственное, используемое для мониторинга состояния больных в критическом состоянии. Так как у тяжелобольных могут наблюдаться существенные изменения этих показателей за короткие промежутки времени, может потребоваться их определение с интервалами в несколько часов (сроки для выполнения исследования в условиях ургентной диагностики составляют 5–10 мин — *В. Э.*). По этой причине газовые анализаторы часто находятся прямо у постели тяжелых больных. В этих условиях ответственность за проведение анализа газов крови часто ложится на средний медицинский персонал. Это единственный анализ, для которого требуется артериальная кровь, все другие тесты выполняются на образцах венозной крови.

НОРМАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Нормальный клеточный метаболизм сопряжен с постоянной продукцией углекислого газа и ионов водорода (H^+) и потреблением кислорода. Скорости их продукции и потребления во многом зависят от уровня метаболической активности. Для сохранения здоровья необходимо, чтобы, несмотря на вариации в скорости продукции и потребления, уровни всех трех компонентов в крови поддерживались в строгих границах. Это осуществляется при согласованном участии легких, почек и химических буфер-

ных систем крови. С помощью анализа содержания газов в крови можно мониторировать способность организма поддерживать эти механизмы. Интерпретация результатов этого теста зависит от понимания основ физиологии дыхания и кислотно-основного состояния. Хотя эти две темы взаимосвязаны, их удобнее рассмотреть отдельно.

ФИЗИОЛОГИЯ ДЫХАНИЯ

Цель акта дыхания — доставить кислород, находящийся во вдыхаемом воздухе, к тканям и вывести углекислый газ, являющийся вредным побочным продуктом, с выдыхаемым воздухом. Венозная кровь, возвращающаяся от тканей, низкооксигенирована и нагружена углекислым газом (рис. 6.1). Она смешивается в правых отделах сердца и поступает в легкие через легочную артерию. В легких углекислый газ крови обменивается на кислород. Кровь, теперь уже с меньшим содержанием углекислого газа и насыщенная кислородом, возвращается к сердцу через легочную вену, покидает его через аорту и разносится по артериальной системе к тканям, чтобы насытить их кислородом.

Основные газовые законы в физиологических системах: единицы измерения и диффузия

Количество газа, содержащегося в любой системе, в том числе в биологической, определяется давлением, которое этот газ оказывает. Оно традиционно измеряется в миллиметрах ртутного столба (мм рт. ст.). Например, давление атмосферного воздуха (барометрическое давление) на уровне моря равно 760 мм рт. ст. Это означает, что на уровне моря газы, содержащиеся в воздухе, которым мы дышим, оказывают суммарное давление, достаточное для поддержания столбика ртути высотой 760 мм. Общее давление смеси газов это просто сумма парциальных давлений (обозначаются символом P) для каждого из компонентов. Так как воздух состоит из 21% кислорода, 0,03% углекислого газа и 78% азота, парциальное давление кислорода (PO_2) во вдыхаемом воздухе на уровне моря равно 21% от общего атмосферного давления (т. е. $21/100 \times 760 = 150$ мм рт. ст.), а парциальное давление углекислого газа (PCO_2) $= 0{,}03/100 \times 760 = 0{,}2$ мм рт. ст.

В клинико-диагностических лабораториях при измерении парциального давления газов наряду с мм рт. ст. все чаще используются также единицы СИ — килоПаскали (кПа). Давле-

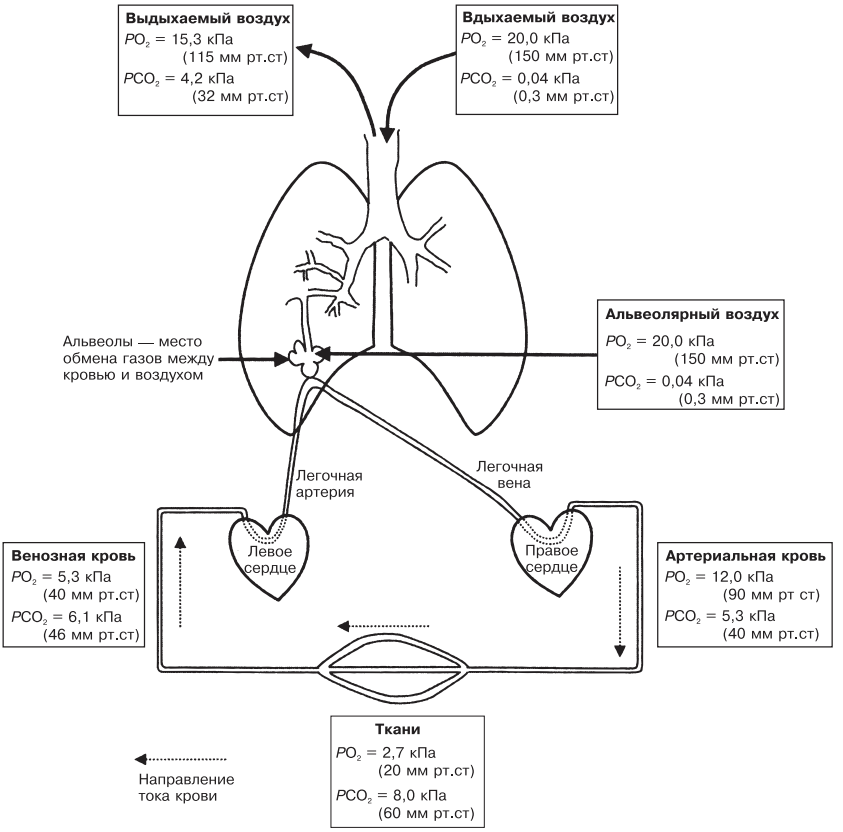

Выдыхаемый воздух
PO_2 = 15,3 кПа (115 мм рт.ст)
PCO_2 = 4,2 кПа (32 мм рт.ст)
Вдыхаемый воздух
PO_2 = 20,0 кПа (150 мм рт.ст)
PCO_2 = 0,04 кПа (0,3 мм рт.ст)
Альвеолы — место обмена газов между кровью и воздухом
Альвеолярный воздух
PO_2 = 20,0 кПа (150 мм рт.ст)
PCO_2 = 0,04 кПа (0,3 мм рт.ст)
Легочная артерия
Легочная вена
Венозная кровь
PO_2 = 5,3 кПа (40 мм рт.ст)
PCO_2 = 6,1 кПа (46 мм рт.ст)
Левое сердце
Правое сердце
Артериальная кровь
PO_2 = 12,0 кПа (90 мм рт ст)
PCO_2 = 5,3 кПа (40 мм рт.ст)
Ткани
PO_2 = 2,7 кПа (20 мм рт.ст)
PCO_2 = 8,0 кПа (60 мм рт.ст)
Направление тока крови

Рис. 7.1. Содержание газов в легких, системной циркуляции (венозная и артериальная системы) и в тканях

ние определяется как сила, воздействующая на единицу площади. В единицах СИ силу измеряют в ньютонах (Н), а площадь — в метрах квадратных ($м^2$). Таким образом, единица давления в международной системе, названная в честь физика XVII в. Паскалем, равна 1 $Н/м^2$. Соответственно, 1 кПа — это 1000 паскалей (т. е. 1000 $Н/м^2$). В некоторых книгах по физиологии продолжают выражать парциальное давление газов в крови в мм рт. ст. Чтобы перевести мм рт. ст. в килопаскали, надо просто умножить имеющуюся величину на 0,133.

На рис. 7.1 показаны значения парциальных давлений кислорода и углекислого газа во вдыхаемом воздухе, альвеолярном воздухе (глубоко внутри легких), в венозной и артериальной крови и в тканях.

Скорость диффузии газов через физиологическую мембрану зависит от парциального давления газа по обе стороны мембраны. Газ диффундирует из области высокого парциального давления в область низкого. Чем выше различие в парциальном давлении по обе стороны мембраны, тем быстрее происходит диффузия. Значение этого простого принципа станет очевидным, когда мы подробнее рассмотрим обмен газов между кровью и легкими и между кровью и тканями.

Газообмен в легких

Местом обмена газов между кровью и легкими являются альвеолярные мембраны, представляющие собой тонкие оболочки замкнутых (слепых) мешочков — структурных единиц легких, называемых альвеолами. Миллионы альвеол обеспечивают огромную поверхность мембран для газообмена: у взрослого человека она измеряется величиной 80 $м^2$. С одной стороны мембраны находится альвеолярный воздух, а с другой — очень мелкие капилляры, которые могут пропустить только одну клетку крови. Газы диффундируют через мембрану, пытаясь восстановить количественное равновесие для каждого из них по обе стороны мембраны. Таким образом, кислород переносится из альвеол (PO_2 = 13,3 кПа) в кровь (PO_2 = 5,3 кПа), а углекислый газ из крови (PCO_2 = 6,1 кПа) в альвеолы (PCO_2 = 4,8 кПа).

Успешность газообмена между легкими и альвеолами зависит от:

- адекватной альвеолярной вентиляции. Это механический процесс, осуществляемый благодаря эластической тяге легких, который обеспечивает движение воздуха к альвеолам и от них;
- достаточного количества функционирующих альвеол;
- достаточного кровотока через легочные капилляры.

Транспорт кислорода в крови

Кислород попадает через альвеолярную мембрану в кровь, протекающую по легочным капиллярам. В крови незначительное количество кислорода растворено в плазме крови, но в основном он транспортируется, связываясь с гемоглобином, в составе эритроцитов. Молекула гемоглобина имеет 4 места связывания для кислорода, т. е. максимально может присоединить четыре молекулы кислорода. В результате связывания образуется оксигемоглобин.

Транспортная функция гемоглобина, который способен переносить кислород от легких к тканям, осуществляется благода-

ря обратимым конформационным изменениям четвертичной структуры (формы) его молекул, что изменяет их сродство к кислороду. В дезоксигенированном состоянии гемоглобин имеет низкую аффинность к кислороду, а в оксигенированном — высокую. На состояние молекулы гемоглобина (окси- или дезоксигенированное) оказывает влияние ряд внешних факторов. Наибольшее значение из них имеет PO_2. При относительно высоком PO_2 гемоглобин имеет гораздо большее сродство к кислороду, чем при относительно низком. Эти взаимосвязи графически описываются кривыми диссоциации кислорода (рис. 7.2).

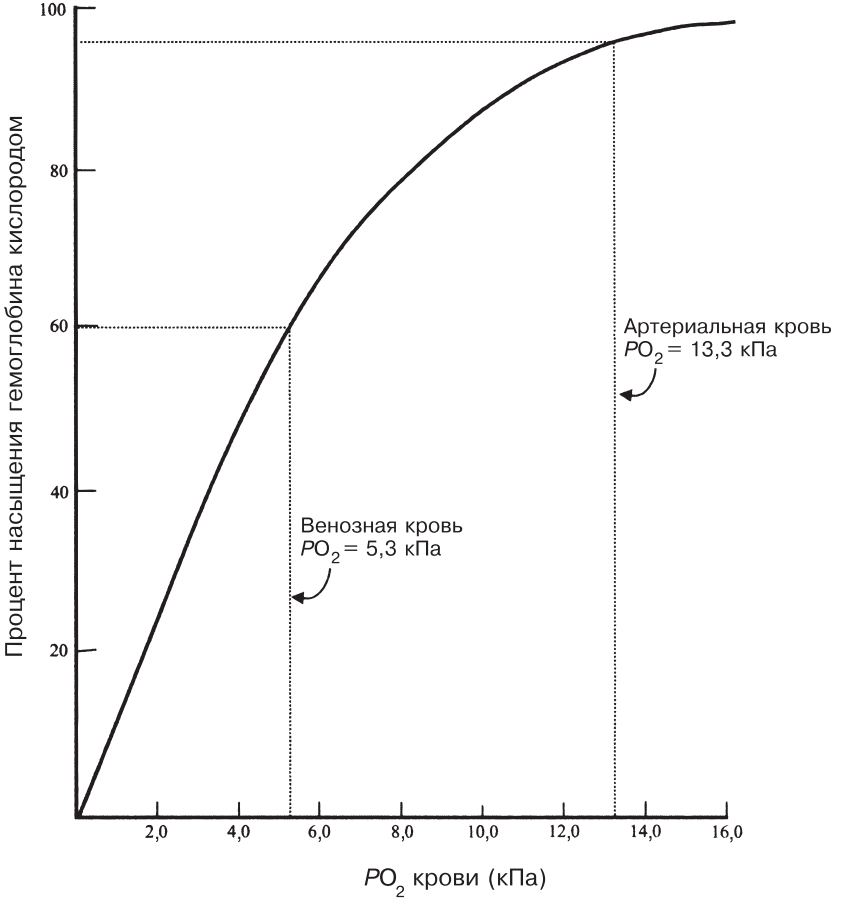


Рис. 7.2. Взаимоотношения между количеством кислорода в крови (PO_2) и количеством кислорода, которое может связаться с гемоглобином (% насыщения гемоглобина)

График показывает, что при высоком значении PO_2, как это имеет место в артериальной крови, гемоглобин почти на 100% насыщен кислородом. Напротив, при низких значениях PO_2 (как в венозной крови и в тканях) гемоглобин имеет меньшее сродство к кислороду и менее насыщен им. Это и определяет максимальную загруженность гемоглобина кислородом в артериальной крови, в области альвеол, и высвобождение кислорода в тканях Этот процесс активизируется относительно высоким PCO_2, как основным продуктом окисления и низкой величиной pH в большинстве тканей. Итак, для адекватной оксигенации тканей необходимо:

- нормальное количество гемоглобина;
- насыщение гемоглобина кислородом в артериальной крови не менее чем на 95%;
- для достижения такого насыщения PO_2 должно превышать 10 кПа;
- поддержание такого уровня PO_2 зависит от факторов, необходимых для обеспечения нормального газообмена между легкими и кровью (см. выше).

КИСЛОТНО-ОСНОВНОЕ РАВНОВЕСИЕ: ПОДДЕРЖАНИЕ НОРМАЛЬНОГО ЗНАЧЕНИЯ PH В КРОВИ

Для адекватного клеточного метаболизма требуется, чтобы уровень pH крови сохранялся в границах 7,35–7,45, несмотря на постоянную продукцию ионов водорода, которые понижают pH. Даже незначительные нарушения этих границ pH могут иметь неприятные последствия, а снижение pH менее 6,8 и повышение до 7,8 несовместимы с жизнью. Для понимания значения кислотно-основного равновесия в организме необходимо рассмотреть некоторые основные понятия.

Что такое pH?

pH — это логарифмическая шкала (от 1 до 14) кислотности и щелочности. Чистая вода имеет pH = 7 и, следовательно, нейтральна (т. е. не кислая и не щелочная). Если pH > 7, то раствор щелочной (основание), если pH < 7, то раствор кислый. Термин «pH» представляет собой аббревиатуру от слов «puissance hydrogen» (*puissance* по-французски означает *сила*). Это мера активности или концентрации ионов водорода. pH определяют как отрицательный десятичный логарифм концентрации ионов водорода в моль/л:

$$pH = -\lg[H^+], \quad (1)$$

где $[H^+]$ — концентрация ионов водорода в моль/л.

Из этого уравнения следует, что:

pH 7,4 = концентрация ионов водорода 40 нмоль/л;
pH 7,0 = концентрация ионов водорода 100 нмоль/л;
pH 6,0 = концентрация ионов водорода 1000 нмоль/л.

Очевидно, что:

- два этих параметра изменяются в противоположных направлениях; если концентрация ионов водорода возрастает, то pH снижается;
- благодаря логарифмической природе шкалы незначительные изменения pH означают фактически очень существенные изменения концентрации ионов водорода. Например, удвоение концентрации ионов водорода соответствует снижению pH всего на 0,3 ед.

В некоторых случаях лаборатории предпочитают использовать показатель концентрации ионов водорода в нмоль/л, а не pH.

Что такое кислоты и основания?

Кислота — это вещество, которое диссоциирует в растворе с *высвобождением* ионов водорода. Основания (щелочи) *присоединяют* ионы водорода.

Например, соляная кислота (HCl) диссоциирует на ионы водорода и ионы хлора:

$$HCl \quad \leftrightarrows \quad H^+ + Cl^-, \quad (2)$$

тогда как бикарбонат (HCO_3^-), являющийся основанием, захватывает ион водорода, образуя угольную кислоту:

$$HCO_3^- + H^+ \rightarrow H_2CO_3. \quad (3)$$

Сильные кислоты, такие как соляная, диссоциируют легко, освобождая большое количество водородных ионов, т. е. они имеют очень низкое значение pH.

Слабые кислоты диссоциируют хуже, поэтому высвобождается меньше ионов водорода, т. е. они имеют более высокие значения pH, чем сильные кислоты.

Что такое буфер?

Буферы — это растворы химических композиций, которые способны сглаживать изменения pH, вызываемые добавлением кислоты, при помощи нейтрализации образующихся ионов водорода.

Буфер составляют из основания и какой-либо слабой кислоты. Так как основной буферной системой крови является бикарбонатная (в крови есть еще несколько иных буферных систем), мы ее используем для примера. Бикарбонатный буфер состоит из бикарбоната и угольной кислоты. Если к раствору натрия бикарбоната (буфер) добавить сильную кислоту (например, соляную), то ионы водороды, образующиеся при ее диссоциации, будут включаться в угольную кислоту, которая диссоциирует слабо:

$$\underset{\substack{\text{(соляная кислота)}\\ \text{сильная кислота}}}{HCl} + \underset{\substack{\text{(натрия бикарбонат)}\\ \text{буфер}}}{NaHCO_3} \rightarrow \underset{\substack{\text{(угольная кислота)}\\ \text{слабая кислота}}}{H_2CO_3} + \underset{\text{(натрия хлорид)}}{NaCl}. \quad (4)$$

Здесь важно понимать, что ионы водорода из соляной кислоты включаются в слабую угольную кислоту, которая слабо диссоциирует, так что общее количество ионов водорода в растворе и, следовательно, pH не меняются так существенно, как это бы случилось в отсутствие буфера. Хотя буфер и минимизирует изменения pH при добавлении к нему ионов водорода, он не может совершенно убрать их из раствора, так как слабая кислота тоже в какой-то степени диссоциирует. Количественно взаимодействие компонентов бикарбонатной буферной системы и результирующей величины pH описывается уравнением Хендерсона–Хассельбаха:

$$pH = 6{,}1 + \log \frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]}, \quad (5)$$

где $[HCO_3^-]$ — концентрация бикарбоната (основания); $[H_2CO_3]$ — концентрация угольной кислоты (слабой кислоты).

Уравнение показывает, что pH определяется отношением концентраций основания (HCO_3^-) и кислоты (H_2CO_3). Когда к бикарбонатному буферу добавляют ионы водорода, концентрация бикарбоната снижается, так как он частично преобразуется в кислоту, а концентрация угольной кислоты растет (уравнение 3), вызывая снижение pH. Если кислота (ионы водорода)

продолжает поступать в систему, бикарбонат в конце концов будет полностью потреблен (весь превратится в угольную кислоту). По мере истощения буферной способности pH будет резко снижаться по мере добавления кислоты. Но если угольная кислота будет постоянно удаляться из системы по мере ее образования, то буферная емкость и, следовательно, pH будут поддерживаться, несмотря на продолжающееся добавление ионов водорода.

Как станет ясно при более детальном рассмотрении физиологических механизмов поддержания кислотно-основного равновесия, в организме так фактически и происходит. Легкие обеспечивают выведение угольной кислоты (в виде CO_2), а почки непрерывно регенерируют бикарбонат. Роль легких в поддержании нормального значения pH крови, таким образом, зависит исключительно от характеристик бикарбонатной буферной системы, превращения угольной кислоты в CO_2 и H_2O. Приведенное ниже уравнение демонстрирует взаимосвязи всех элементов бикарбонатного буфера в организме человека:

$$\underset{\text{(ионы водорода)}}{H^+} + \underset{\text{(бикарбонат)}}{HCO_3^-} \leftrightarrow \underset{\text{(угольная кислота)}}{H_2CO_3} \leftrightarrow \underset{\text{(вода)}}{H_2O} + \underset{\text{(углекислый газ)}}{CO_2}.$$

Важно понимать, что эта реакция обратима. Ее направление зависит от относительной концентрации каждого элемента. Например, повышение концентрации углекислого газа смещает направление реакции влево с увеличением, соответственно, продукции угольной кислоты и далее — ионов водорода. Это объясняет кислотный потенциал углекислого газа и демонстрирует важный вклад легких в сохранение нормальных значений pH.

Легкие и поддержание нормального значения pH крови

Участие легких в кислотно-основном равновесии состоит в поддержании содержания углекислого газа (CO_2) в крови. Фактическое содержание углекислого газа в крови отражает баланс между тем его количеством, которое образуется в процессе клеточного метаболизма, и тем, которое выводится легкими с выдыхаемым воздухом. Респираторные (дыхательные) хеморецепторы в головном мозге определяют изменения уровня углекислого газа в крови, усиливая дыхание, если концентрация углекислого газа высока, и ослабляя, если она низка. Таким образом, частота дыхания — главная детерминанта экскреции углекислого газа легкими и, следовательно, уровня CO_2 в крови.

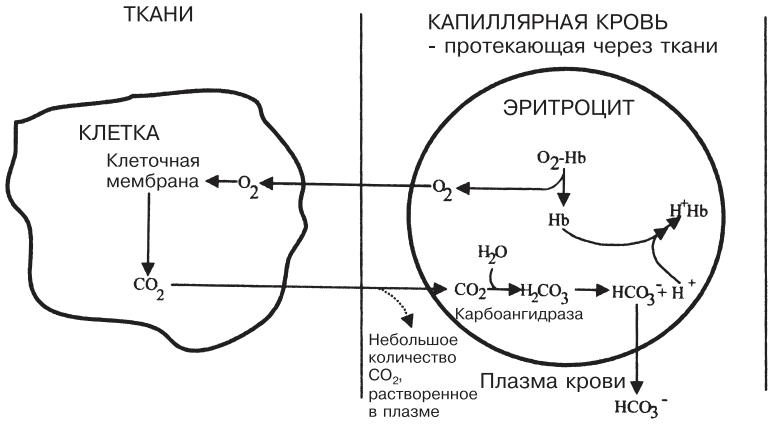


Рис. 7.3 *а*. Доставка O_2 к тканям и первые стадии элиминации CO_2

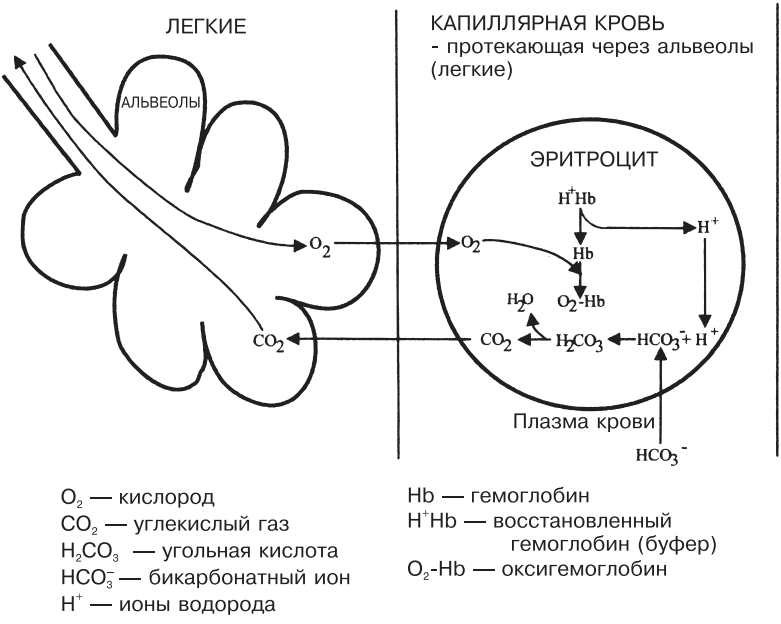


Рис. 7.3 *б*. В легких бикарбонат снова превращается в CO_2 и выводится с выдыхаемым воздухом

Последовательность событий от образования углекислого газа в тканях до его элиминации с выдыхаемым воздухом показана на рис. 7.3.

CO_2 диффундирует из тканей в капиллярную кровь. В небольшой концентрации он растворяется в плазме крови и транспортируется в неизмененном виде в легкие. Однако основная масса углекислого газа попадает в эритроциты, где под действием фермента карбоангидразы реагирует с водой с образованием угольной кислоты. Эта кислота далее диссоциирует на ион водорода и бикарбонат. Ионы водорода комбинируются с дезоксигенированным гемоглобином (гемоглобин в данном случае играет роль буфера), предотвращая опасное падение показателя pH в клетках, а бикарбонат диффундирует по концентрационному градиенту: из эритроцитов в плазму. Таким образом, основная масса углекислого газа, производимого в тканях, транспортируется к легким в виде бикарбоната в плазме крови.

Небольшая часть углекислого газа, диффундирующего в эритроциты, транспортируется в связанном с гемоглобином виде.

В легочных альвеолах процесс имеет обратную направленность (рис. 7.3 *б*). Ионы водорода высвобождаются из гемоглобина, а кислород попадает из вдыхаемого воздуха. Далее ионы водорода забуферируются бикарбонатом, который диффундирует из плазмы обратно в эритроциты, с образованием угольной кислоты. Так как ее концентрация растет, она начинает превращаться в воду и углекислый газ, который в конце концов диффундирует по концентрационному градиенту из эритроцитов в альвеолы, откуда выводится с выдыхаемым воздухом.

Почки и поддержание нормального значения pH крови

В результате нормального метаболизма происходит постоянное образование ионов водорода, которые, если бы не было бикарбонатного буфера, стали бы накапливаться, что могло бы привести к опасному снижению уровня pH крови. Однако буфер сам по себе не может удалять ионы водорода из крови, а поддержание нормального pH крови в конечном счете зависит от способности организма элиминировать их. В то же время важно постоянно восполнять ионы бикарбоната, используемые в буфере. Обе эти задачи выполняют почки, прежде всего клетки почечных канальцев. Эти клетки богаты ферментом карбоангидразой, которая катализирует синтез угольной кислоты из углекислого газа и воды. Угольная кислота диссоциирует с освобождением бикарбоната, который выходит в кровь, и ионов водорода, которые экскретируются с мочой. Этот процесс зависит от присутствия в моче буферов, главным образом, фосфатных ионов и ионов аммония.

Резюме

Поддержание нормального pH крови зависит от следующих факторов:

- адекватной буферной емкости крови;
- нормального функционирования респираторных рецепторов головного мозга;
- нормального функционирования легких (выведение углекислого газа);
- нормального функционирования почек (выведение ионов водорода и регенерация бикарбоната).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГАЗОВ В КРОВИ

Подготовка пациента. Определение газового состава крови требуется многим больным, получающим оксигенотерапию или находящимся в условиях искусственной вентиляции легких. Эти процедуры оказывают влияние на результаты анализа. Лучше подождать 30 мин, чтобы эффекты этих процедур могли стабилизироваться. Пациент должен быть отдохнувшим, его надо предупредить, что взятие артериальной крови может быть более болезненным, чем взятие венозной крови.

Время взятия образца. За исключением сказанного выше, время взятия крови не играет существенной роли. Некоторые лаборатории просят сразу информировать их по телефону о взятии крови, чтобы избежать промедлений в выполнении анализа. Этот анализ нередко приходится выполнять одному и тому же больному несколько раз, поэтому важно записать на направлении точное время взятия крови.

Требования к пробе. Для анализа необходимо примерно 2 мл гепаринизированной артериальной крови. Артериальная пункция (табл. 7.1) обычно более опасна и болезненна, чем венозная. Кровь нужно собирать шприцем, который содержит гепарин, предотвращающий свертывание образца. Если кровь плохо перемешана с гепарином, могут образовываться небольшие тромбы, мешающие проведению анализа.

Метаболическая активность клеток по продукции углекислого газа и потреблению кислорода продолжается и после взятия крови. Если происходит задержка с отправкой образца (более 10 мин), то шприц упаковывают в лед для ингибирования клеточного метаболизма. Малейшее присутствие воздуха в шприце после окончания процедуры приведет к установлению равновесного состояния между ним и кровью, что даст ложно повышенный результат PO_2.

Продолжение на след. стр.

Продолжение

Таблица 7.1. **Взятие артериальной крови**

Обычно артериальную кровь берут из радиальной артерии запястья, бедренной артерии в области паха или из плечевой артерии в области плеча.

В шприце должно быть примерно 0,5–1 мл раствора гепарина натрия или лития (1000 ЕД/мл), чтобы предотвратить свертывание крови. Обычно используют специальные гепаринизированные шприцы для сбора артериальной крови.

Эта процедура более болезненна, чем венепункция, поэтому иногда сначала делают инъекцию местного анестетика.

В соответствии с требования асептики манипуляцию проводят в перчатках.

1. Определяют место инъекции, находя пульсирующую артерию.
2. Обрабатывают место инъекции сначала спиртом, затем раствором йода, высушивают.
3. Делают инъекцию местного анестетика (необязательно).
4. Берут шприц с иглой между большим и указательным пальцами (как стрелу для игры в дарт), а другой рукой находят артерию.
5. Предупреждают пациента перед тем, как ввести иглу срезом вверх в кожу под углом 45° (90° в случае бедренной артерии) точно под пальцем, определяющим положение артерии.
6. Вводят иглу в артерию.
7. При пунктировании артерии кровь самостоятельно (благодаря артериальному давлению) будет поступать в шприц.
8. Когда в шприц наберется достаточное количество крови, иглу вынимают и немедленно накладывают марлевую повязку на место инъекции. Минимум на 5 мин пережимают артерию пальцем.
9. Аккуратно удаляют из шприца оставшийся воздух и выбрасывают иглу в специальную емкость.
10. Закупоривают шприц и переворачивают его несколько раз, чтобы кровь перемешалась с гепарином.
11. Упаковывают шприц в лед и *немедленно* транспортируют в лабораторию.

Продолжение на след. стр.

Продолжение

Поэтому важно после окончания процедуры удалить из шприца весь воздух. Не всегда возможно получить образец чистой артериальной крови*.

Тогда можно получить капиллярную кровь из пальца, мочки уха или пятки, как это делают, например, у новорожденных. Соблюдают те же принципы: проба должна быть гепаринизирована, не должна содержать пузырьков воздуха, должна быть отправлена на анализ немедленно.

Анализ. Кровь впрыскивают в газовый анализатор прямо из шприца. Анализатор содержит сразу три электрода, измеряющих pH, PCO_2 и PO_2. Используя результаты измерения pH и PCO_2, аппарат автоматически рассчитывает другие параметры. Наиболее часто из них используются содержание бикарбоната и избыток оснований. Измеренные и рассчитанные параметры распечатываются примерно в течение минуты после впрыскивания образца в анализатор.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

НОРМЫ (ВЗРОСЛЫЕ):

pH 7,35–7,45;
PCO_2 — 4,7–6,0 кПа (35–45 мм рт. ст.);
PO_2 — 10,6–13,3 кПа (80–100 мм рт. ст.);
бикарбонат — 22–28 ммоль/л;
избыток/дефицит оснований — от −2,0 до +2,0 ммоль/л.

НОРМЫ (МАЛЕНЬКИЕ ДЕТИ) [1]:
pH 7,31–7,47;
PCO_2 — 3,8–6,5 кПа (28–49 мм рт. ст.);
PO_2 — 4,3–8,1 кПа (32–61 мм рт. ст.);
бикарбонат — 15–25 ммоль/л.

Окончание на след. стр.

* Этот способ исследования является не единственным в практике лабораторий экспресс-диагностики. Достаточно часто для исследования кислотно-основного равновесия и газов крови используется капиллярная (артериализированная) кровь. Капиллярную кровь у взрослых получают из ладонной поверхности рук, мочки уха, у детей — из боковой поверхности пятки или подошвенной поверхности большого пальца ноги, или мочки уха. Глубина прокола 2–3 мм. Кожа в месте прокола должна быть сухой, розовой и теплой. Холодная кожа должна быть осторожно согрета легким массажем или теплой водой. Отечные области не используются для взятия крови. Пункция должна быть такой, чтобы формировалась свободно натекающая капля. Кровь не должна выдавливаться. Во время взятия строго соблюдаются правила асептики. После заполнения капилляра кровью необходимо обеспечить анаэробность хранения на период транспортировки до исследования. — *В. Э.*

Окончание

КРИТИЧЕСКИЕ ЗНАЧЕНИЯ:
pH < 7,20 или > 7,60;
PCO_2 < 2,7 кПа или 9,3 кПа;
PO_2 < 5,3 кПа.
бикарбонат < 10 ммоль/л или > 40 ммоль/л;

ТЕРМИНЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ИНТЕРПРЕТАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ:

- ацидоз/ацидемия — pH < 7,35 или концентрация H^+ > 45 ммоль/л;
- алкалоз/алкалемия — pH > 7,45 или концентрация H^+ < 35 ммоль/л;
- гиперкапния — PCO_2 > 6,0 кПа;
- гипокапния — PCO_2 < 4,7 кПа;
- гипоксемия — PO_2 < 10,6 кПа;
- гипоксия — низкое содержание кислорода в тканях (слабая оксигенация тканей).

КЛИНИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО РАВНОВЕСИЯ

Чаще всего кислотно-основное состояние нарушается по одной из трех причин:

- заболевание или нарушение функции внутренних органов (почек, легких, головного мозга), которые принимают участие в поддержании кислотно-основного баланса;
- заболевание, которое вызывает повышение продукции кислот в организме, что нарушает гомеостатические механизмы;
- медицинское вмешательство (например, искусственная вентиляция легких, некоторые лекарственные средства).

Чтобы понять, как результаты анализа газов крови используются для установления причин расстройств кислотно-основного баланса и его мониторирования, следует вернуться к уравнению Хендерсона–Хассельбаха:

$$pH = 6{,}1 + \log \frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]},$$

где $[HCO_3^-]$ — концентрация конъюгированного основания (бикарбоната), а $[H_2CO_3]$ — концентрация слабой кислоты (угольной кислоты).

Уровень бикарбоната (HCO_3^-) рассчитывается автоматически по результатам анализа, а вот концентрация H_2CO_3 — нет. Однако есть взаимосвязь между концентрацией угольной кислоты и PCO_2 — параметра, который непосредственно измеряется. Это позволяет модифицировать формулу Хендерсона–Хассельбаха, связав между собой три важнейших параметра кислотно-основного состояния:

$$pH = 6{,}1 + \log \frac{[HCO_3^-]}{PCO_2 \times 0{,}23}.$$

Удалив из уравнения все константы, можно записать:

$$pH = \frac{[HCO_3^-]}{PCO_2}.$$

Эта простая взаимосвязь, важная для понимания всех последствий нарушений кислотно-основного баланса, показывает, что значение pH крови пропорционально отношению концентраций бикарбоната и PCO_2. Это дает возможность сделать следующие выводы.

- pH остается нормальным, пока нормально соотношение $[HCO_3^-] : PCO_2$.
- pH возрастает (алкалоз), если уровень бикарбоната растет или независимо уменьшается PCO_2.
- pH снижается (ацидоз), если уровень бикарбоната снижается или независимо растет PCO_2.
- Если оба показателя увеличиваются приблизительно в равной мере, их соотношение, а следовательно, pH остаются нормальными.
- Если оба показателя уменьшаются приблизительно в равной мере, их соотношение, а следовательно, pH остаются нормальными.

Классификация расстройств кислотно-основного равновесия

Все расстройства кислотно-основного баланса можно разделить на 4 группы в зависимости от преимущественного нарушения — изменения PCO_2 или концентрации бикарбоната. Первичное нарушение PCO_2 имеет отношение к дыхательной патологии (что

отражает роль респираторной системы в регуляции уровня PCO_2), а первичное нарушение концентрации бикарбоната можно назвать метаболическим.

- Если в основе расстройства лежит увеличение PCO_2 (снижается pH), то такое состояние называется респираторным ацидозом.
- Если в основе расстройства лежит снижение PCO_2 (повышается pH), то такое состояние называется респираторным алкалозом.
- Если в основе расстройства лежит увеличение уровня бикарбоната (повышается pH), то такое состояние называется метаболическим алкалозом.
- Если в основе расстройства лежит снижение уровня бикарбоната (снижается pH), то такое состояние называется метаболическим ацидозом.

Причины четырех расстройств кислотно-основного равновесия

Респираторный ацидоз (первичное увеличение PCO_2, уменьшение pH)

Респираторный ацидоз характеризуется увеличением PCO_2 вследствие неадекватности вентиляции легких (гиповентиляция) и последующего снижения элиминации CO_2 из крови. Такие заболевания дыхательной системы, как бронхопневмония, бронхиальная астма, хронические обструктивные заболевания легких (эмфизема, хронический бронхит), могут ассоциироваться с гиповентиляцией, достаточной для развития респираторного ацидоза. Некоторые препараты (например, морфин, барбитураты) и травмы головы могут стать причиной респираторного ацидоза в результате депрессии и повреждения респираторного центра в головном мозге. Снизить частоту дыхания может также повреждение или травма грудной клетки и дыхательной мускулатуры. Это объясняет развитие респираторного ацидоза как осложнения полиомиелита и синдрома Гийена–Барре, а также в период выздоровления после тяжелых травм груди. Различают острый респираторный ацидоз (быстро развивается, например, при астматическом приступе) и хронический (у больных, страдающих хроническими заболеваниями дыхательной системы, например эмпиемой, в период ремиссии). $PCO_2 > 7{,}0$ кПа определяется как дыхательная недостаточность.

Респираторный алкалоз (первичное уменьшение PCO_2, увеличение pH)

Респираторный алкалоз, напротив, характеризуется уменьшением PCO_2 вследствие избыточной альвеолярной вентиляции и усиленной в результате этого элиминацией CO_2 из крови. Пониженный уровень кислорода в крови (гипоксия) может стимулировать, в свою очередь, вентиляцию легких, что вызывает респираторный алкалоз. Это может происходить при тяжелой анемии, эмболии легочной артерии и респираторном дистресс-синдроме взрослых. Индуцируемая стрессом гипервентиляция, вызывающая респираторный алкалоз, часто является одним из симптомов тревожных атак и ответом на сильную боль. Подобное действие на дыхательный центр — один из побочных эффектов салицилатов (аспирин). Следовательно, при передозировке салицилатов также может развиваться респираторный алкалоз. Причиной респираторного алкалоза может быть и чрезмерно активная искусственная вентиляция легких.

Метаболический ацидоз (первичное уменьшение уровня бикарбоната, уменьшение pH)

Снижение уровня бикарбоната всегда является признаком метаболического ацидоза. Его вызывают 2 причины: увеличение потребления бикарбоната буфером при слишком большой нагрузке кислотой или повышение потерь бикарбоната из организма. Диабетический кетоацидоз (с. 56) и лактоацидоз (с. 45) — два состояния, характеризующиеся сверхпродукцией кислот и последующим истощением пула бикарбоната. В первом случае аномально высокие концентрации кетокислот (β-гидроксимасляная и ацетоуксусные кислоты) в крови отражает тяжелые метаболические расстройства, которые являются следствием дефицита инсулина.

При дефиците кислорода все клетки вырабатывают молочную кислоту, поэтому увеличение ее продукции и, соответственно, метаболический ацидоз имеют место в любом случае, когда доставка кислорода к тканям существенно ограничена: например, при остановке сердечной деятельности и в условиях гиповолемического шока (в частности, при массивной потери жидкости). Печень играет основную роль в удалении некоторого количества молочной кислоты, которая образуется в ходе

физиологического метаболизма, поэтому лактоацидоз может быть признаком печеночной недостаточности.

Избыточные потери бикарбоната из организма могут быть следствием сильной диареи. Если ее не остановить, это может привести к метаболическому ацидозу. Ограничение процесса регенерации бикарбоната и выведение ионов водорода объясняют наличие метаболического ацидоза при почечной недостаточности.

Метаболический алкалоз (первичное увеличение уровня бикарбоната, увеличение pH)

При метаболическом алкалозе уровень бикарбоната всегда растет. Изредка метаболический алкалоз может вызвать внутривенное введение слишком больших объемов бикарбоната или его получение внутрь в составе антацидов, но это состояние временное. Первопричиной может быть и аномальная потеря ионов водорода из организма: бикарбонат, которого становится больше, чем это нужно для забуферивания H^+, соответственно, накапливается в крови. Например, периодическая рвота желудочным соком при пилорическом стенозе объясняет появление метаболического алкалоза у таких пациентов. Причиной метаболического алкалоза также может быть значительное истощение пула калия (из-за реципрокных взаимоотношений между ионами водорода и калия).

Компенсация последствий нарушения кислотно-основного равновесия

Так как сохранение нормальных значений pH крови является важнейшей задачей, организм старается корригировать любые нарушения pH. Этот процесс называется компенсацией. Чтобы объяснить его, важно напомнить, что pH определяется отношением $[HCO_3^-]/PCO_2$. Пока это отношение не выходит за пределы нормы, значение pH будет нормальным. Первичные респираторные расстройства кислотно-основного состояния, при которых изменяется PCO_2, компенсируется с помощью метаболического компонента — бикарбоната. Напротив, первичное нарушение метаболизма бикарбоната компенсируется с помощью респираторного компонента — PCO_2.

Рассмотрим пример. Пациент с метаболическим ацидозом имеет низкое значение pH из-за низкой концентрации бикарбоната.

Чтобы компенсировать это и вернуть отношение $[HCO_3^-]/PCO_2$ к норме, необходимо понизить PCO_2. Хеморецепторы, отвечающие за повышение концентрации H+ (низкое значение pH), вызывают увеличение вентиляции (гипервентиляция) и таким образом усиливают элиминацию CO_2, падение PCO_2, восстанавливая нормальное соотношение $[HCO_3^-]/PCO_2$.

Компенсация метаболического алкалоза, при котором высок уровень бикарбоната, напротив, заключается в депрессии дыхания, а значит — сохранении CO_2, чтобы величина PCO_2 поднялась для противостояния увеличению уровня бикарбоната. Однако при угнетении дыхания нарушается адекватная доставка кислорода к тканям. Поэтому дыхательная компенсация метаболического алкалоза ограничена.

Первичные нарушения PCO_2 (респираторный ацидоз и респираторный алкалоз) компенсируются при участии почек, которые способны изменять концентрацию бикарбоната. Почечная компенсация респираторного ацидоза (при котором увеличен уровень PCO_2) заключается в увеличении почечной реабсорбции бикарбоната, а компенсация респираторного алкалоза (уровень PCO_2 снижен) — в снижении процесса реабсорбции.

Если компенсаторные механизмы достаточны для того, чтобы значение pH нормализовалось, говорят, что больной полностью компенсирован. Если они достаточны для нормализации pH, но недостаточны для того, чтобы состояние пациента полностью нормализовалось, то говорят о частичной компенсации. В соответствии с концепцией кислотно-основного баланса процесс компенсации должен быть клинически интерпретирован (рис. 7.4).

Нужно помнить, что и полная, и частичная компенсация — это не норма: хотя соотношение бикарбонат : PCO_2 и pH крови нормальны, уровень бикарбоната и значения PCO_2 могут быть нарушены по сравнению с нормой. Только успешная борьба с основным заболеванием, лежащим в основе изменения кислотно-основного состояния, приводит к действительной нормализации уровней бикарбоната и PCO_2. В табл. 7.2 приведены результаты анализа газов в крови перед, в ходе и после компенсации кислотно-основных расстройств.

Почечная компенсация дыхательных расстройств намного медленнее, чем респираторная компенсация метаболических расстройств. В первом случае компенсация происходит за несколько дней или недель, а во втором — очевидная компенсация видна в пределах нескольких часов.

Таблица 7.2. **Результаты анализа газов крови при нарушениях кислотно-основного состояния**

Первичное расстройство	Основные причины	Компенсаторные механизмы	Результаты исходного анализа	Результаты анализа после частичной компенсации	Результаты анализа после полной компенсации
Респираторный ацидоз — первичное повышение PCO_2	Гиповентиляция Дыхательная недостаточность Заболевания легких Угнетение дыхательного центра мозга	Почки и эритроциты: повышение уровня бикарбоната	Снижение pH Повышение PCO_2 Бикарбонат в норме	Снижение pH, но ближе к норме Повышение PCO_2 Повышение уровня бикарбоната	pH в норме Повышение PCO_2 Повышение уровня бикарбоната
Респираторный алкалоз — первичное снижение PCO_2	Гипервентиляция Стимуляция дыхательного центра мозга	Почки и эритроциты: снижение уровня бикарбоната	Повышение pH Снижение PCO_2 Бикарбонат в норме	Повышение pH, но ближе к норме Снижение PCO_2 Пограничное снижение уровня бикарбоната	pH в норме Снижение PCO_2 Снижение уровня бикарбоната
Метаболический ацидоз — первичное снижение уровня бикарбоната	Почечная недостаточность Диабетический кетоацидоз Недостаточность кровообращения — клинический шок	Респираторные механизмы: снижение PCO_2	Снижение pH PCO_2 в норме Снижение уровня бикарбоната	Снижение pH, но ближе к норме Пограничное снижение PCO_2 Снижение уровня бикарбоната	pH в норме Снижение PCO_2 Снижение уровня бикарбоната
Метаболический алкалоз — первичное повышение уровня бикарбоната	Введение бикарбоната	Респираторные механизмы, но очень незначительные компенсаторные возможности	Повышение pH PCO_2 в норме Повышение уровня бикарбоната	Очень слабая компенсация метаболического алкалоза	

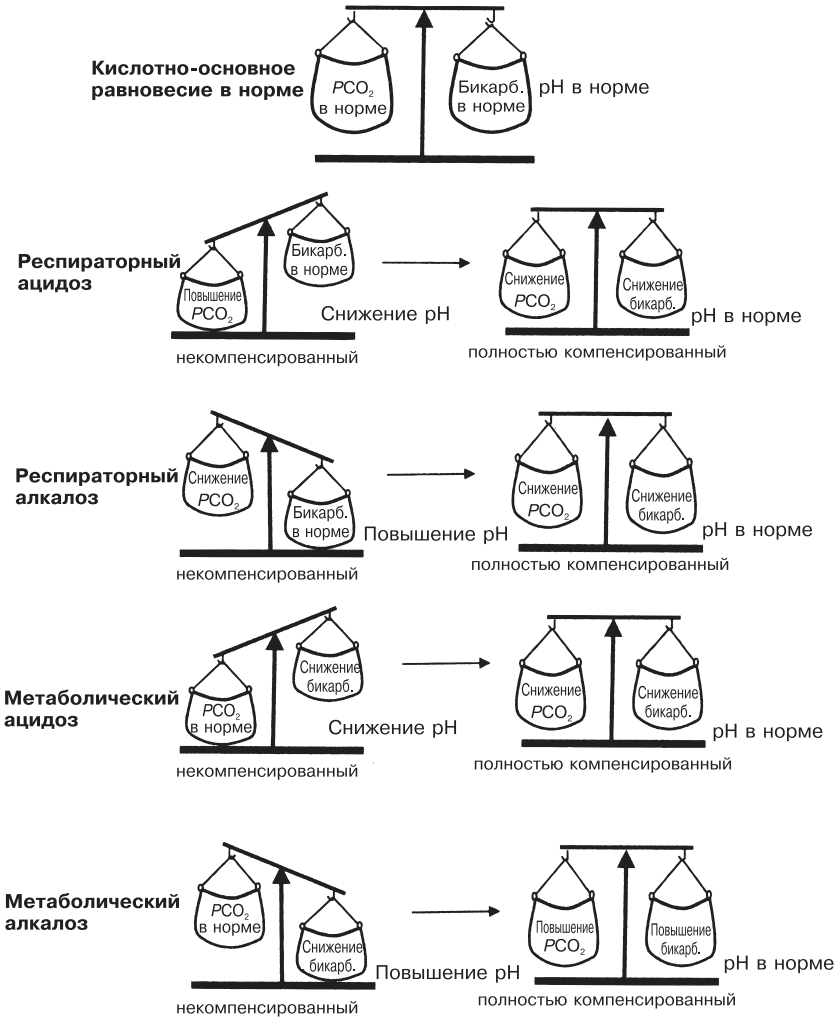


Рис. 7.4. Кислотно-основной баланс: компенсаторное восстановления pH

Клинические признаки и симптомы последствий нарушения кислотно-основного равновесия

Независимо от причин возникновения нарушения кислотно-основного равновесия проявляются определенными признаками и симптомами. Повышение PCO_2 неспецифически влияет на центральную нервную систему, что может выражаться в возник-

новении спутанности сознания, головной боли и тремора рук. Если уровень PCO_2 особенно высок, может развиться кома. При низком PCO_2 наблюдается головокружение. Ацидоз может вызывать гиперкалиемию с характерными для нее изменениями ЭКГ (гл. 4). Алкалоз уменьшает количество ионизированного (физиологически активного) кальция, что приводит к развитию симптомов тетании — болезненных мышечных спазмов, ощущения пощипывания или покалывания, парестезий. Как уже обсуждалось, истощение пула калия является важной причиной возникновения метаболического алкалоза, но алкалоз и сам по себе может быть причиной гипокалиемии, так что симптомы и признаки гипокалиемии часто сопровождают алкалоз независимо от его происхождения. Компенсация метаболического ацидоза возникает при глубоком и частом дыхания (дыхание Куссмауля), способствующего выведению CO_2.

Смешанные расстройства кислотно-основного равновесия

Маловероятно, что в реальных условиях конкретный больной с нарушением кислотно-основного равновесия может быть точно отнесен к одной из четырех рассмотренных категорий кислотно-основного дисбаланса. Хотя так бывает, но все же у пациента может одновременно наблюдаться два или даже три нарушения кислотно-основного состояния, что существенно затрудняет интерпретацию результатов исследования. Для примера рассмотрим случай с больным, имеющим такое хроническое легочное заболевание, как эмфизема, у которого развился сердечный приступ и наступила внезапная остановка сердца. Перед этим у больного наблюдался компенсированный респираторный ацидоз вследствие длительного заболевания эмфиземой. Остановка сердца вызвала метаболический ацидоз. Результаты анализа крови на содержание газов в течение нескольких часов после реанимации показывали наличие и респираторного, и метаболического ацидоза. Зная причины конкретных расстройств кислотно-основного равновесия, нетрудно предположить другие клинические ситуации, которые могут вызывать более чем один вид таких расстройств.

Причины и следствия низкого PO_2 в артериальной крови (гипоксемия)

Если вдыхать воздух, в котором относительно низкое PO_2 (например, атмосферный воздух высокогорья), то в артериальной

крови PO_2 также понизится, но клинически более важны причины, которые ведут к нарушению газового обмена между кровью и альвеолярными мембранами. Затруднение такого обмена неминуемо вызывает повышение PCO_2, что характерно для респираторного ацидоза, так что снижение PO_2 всегда влечет за собой респираторный ацидоз. Гипоксемия может иметь место и в отсутствие респираторного ацидоза, например при отеке легких. На ранних стадиях хронических заболеваний легких (пневмония, эмфизема) или легочных инфекций (пневмония) так называемая гипоксическая стимуляция вследствие низкого PO_2 усиливает дыхание (чтобы выводить CO_2), что необходимо для поддержания нормального или даже пониженного PCO_2.

Позднее, по мере прогрессирования заболевания, когда даже гипоксическая стимуляция не способна предотвратить накопление CO_2, развивается респираторный ацидоз

На рис. 7.2 можно видеть, что снижение PO_2 уменьшает насыщение гемоглобина кислородом и, следовательно, доставку кислорода к тканям. Дыхательная недостаточность (определяемая у взрослых при PO_2 менее 8,0 кПа) вызывает одышку, спутанность сознания, потливость, тахикардию и цианоз. У пациентов с сопутствующим респираторным ацидозом могут также присутствовать симптомы гиперкапнии.

История болезни 6

Когда у мистера Бриджеса, 70-летнего мужчины, в течение 10 лет страдающего эмфиземой, внезапно произошло обострение симптомов заболевания, его жена вызвала лечащего врача, который немедленно госпитализировал больного. По прибытии в больницу у него наблюдалась одышка. К этому времени больной находился в забытьи. Пробу артериальной крови исследовали на содержание газов. Были получены следующие результаты:

pH	— 7,28;
PCO_2	— 8,8 кПа;
уровень бикарбоната	— 35 ммоль/л;
PO_2	— 5,4 кПа.

При поступлении в отделение интенсивной терапии он был подключен к системе механической вентиляции легких и стал получать кислород. Через 30 мин искусственной вентиляции у бо-

льного были обнаружены признаки тетании. Результаты повторного анализа представлены ниже:

pH	— 7,59;
PCO_2	— 3,4 кПа;
уровень бикарбоната	— 33 ммоль/л;
PO_2	— 10,9 кПа.

1. Какие показатели кислотно-основного состояния и кислородного статуса были у мистера Бриджеса при поступлении в больницу?
2. Могла ли эмфизема привести к такому нарушению кислотно-основного равновесия?
3. Объясните взаимоотношения между наблюдаемыми симптомами и результатами газового анализа крови.
4. Какими стали кислотно-основное состояние и кислородный статус пациента после искусственной вентиляции легких? Объясните их существенные изменения.
5. Каковы симптомы тетании? Почему они возникли у мистера Бриджеса?

Обсуждение истории болезни

1. По прибытии в больницу у мистера Бриджеса был ацидоз (низкое значение pH). Ацидоз может быть респираторным (из-за снижения PCO_2) или метаболическим (благодаря уменьшению уровня бикарбоната). В данном случае было ясно, что ацидоз является респираторным по происхождению. Это подтвердили значительно сниженный показатель PCO_2, дыхательная недостаточность и история болезни пациента. Повышенный уровень бикарбоната является до некоторой степени компенсаторным, что подтверждает длительное развитие этого состояния. Однако так как значение pH ниже нормы, компенсация оказалась неполной. Таким образом, при госпитализации у мистера Бриджеса были тяжелый частично компенсированный респираторный ацидоз и тяжелая гипоксемия.
2. Эмфизема — это хроническое заболевание легких, при котором альвеолы прогрессивно теряют присущую им эластичность вследствие деструктивного действия ферментов, высвобождающихся из фагоцитирующих клеток, поступа-

ющих в легкие для борьбы с инфекцией или воспалением. В здоровых легких эти ферменты инактивируются специфическими белками крови, но при эмфиземе нарушается баланс между продукцией деструктивных ферментов и поступлением в легкие инактивирующих белков. Неконтролируемая ферментативная деструкция альвеол нарушает нормальный перенос кислорода и углекислого газа между окружающей средой и легкими: уровень PCO_2 растет, а PO_2 падает. Увеличение PCO_2 приводит к уменьшению значения pH крови (развитию ацидоза). Чтобы компенсировать ацидоз и нормализовать pH, почки и эритроциты регенерируют больше бикарбоната, чем обычно, и концентрация бикарбоната растет.

3. Основной симптом эмфиземы — прогрессирующая дыхательная недостаточность, вплоть до развития гипоксемии. Иногда, как это случилось с мистером Бриджесом, PO_2 опускается так низко, что даже в покое пациент буквально задыхается. Значительное возрастание PCO_2 угнетает центральную нервную систему, и это, возможно, послужило причиной спутанности сознания и сонливости, наблюдавшихся у мистера Бриджеса.
4. После 30-минутной вентиляции легких у мистера Бриджеса наблюдалось повышение pH (алкалоз), которое может иметь респираторное или метаболическое происхождение. Так как уровень бикарбоната не изменился, по-видимому, увеличение pH было вызвано значительным уменьшением PCO_2 после излишне интенсивной механической вентиляции легких — респираторный алкалоз. Механизм нормальной почечной компенсации алкалоза заключается в уменьшение концентрации бикарбоната посредством его элиминации с мочой и ингибирования его регенерации. Но обычно это относительно медленный процесс, осуществляющийся в течение нескольких дней, а не минут, поэтому в данном случае результатов такой компенсации не наблюдалось. Респираторный алкалоз, являющийся следствием чрезмерной вентиляции легких можно быстро корригировать, уменьшая ее скорость.
5. Симптомы тетании, которые включают ощущения пощипывания и покалывания, мышечные спазмы и (редко) судороги, возникают вследствие уменьшения в плазме крови уровня ионов кальция, которые необходимы для осуществления нормальной нервно-мышечной передачи. Кальций при-

сутствует в крови в виде двух примерно равных фракций: одна его половина связана с альбуминами и физиологически неактивна, а вторая представляет собой ионизированную физиологически активную форму. Пропорция между фракциями зависит от pH крови: при высоких значениях pH (при алкалозе) кальций ионизирован в меньшей степени, чем в норме, а значит, преобладает физиологически неактивная фракция. Как и у мистера Бриджеса, тетания часто обнаруживается у больных с алкалозом, причем независимо от его причины. Симптомы тетании исчезают, когда алкалоз корригирован и значение pH крови возвращается к норме.

Цитируемая литература

1. Cousineau J., Anctil S. et al. (2005) Neonate capillary blood gas reference values. Clin. Biochem. 38: 905–907.

Дополнительная литература

Courtney S., Weber K., Breakie L., Malm S. *et al.* (1990) Capillary blood gases in the neonate: a reassessment and review of the literature. *Am. J. Dis. Child.* **144:** 168–72.

Crawford A. (2004) An audit of the patient's experience of arterial blood gas testing. *Br. J. Nurs.*, **13**:529–532.

Kellum J. (2000) Determinants of blood pH in health and disease. *Crit. Care* **4**: 6–14.

Kirskey K., Holt-Ashley M. & Goodbroad B. K. (2001) An easy method for interpreting results of blood gas analysis. *Crit. Care Nurse* **21**: 49–54.

Sasson C. & Arrunda J. (eds) (2001) Acid base physiology and disorders: A special issue. *Respir. Care* **46**: 328–403.

Thomson W., Adams J. & Cowan R. (1997) *Clinical Acid-Base Balance*. Oxford: Oxford Medical Publications.

Woodrow P. (2004) Arterial blood gas analysis. *Nurs. Stand.* **18**(21): 45–52.

Дементьева И. И. Клинические аспекты состояния и регуляции кислотно-основного гомеостаза. – М.: ЮНИМЕД-пресс, 2002.

Назаренко Г. И., Кишкун А. А. Лабораторные методы диагностики неотложных состояний. — М.: Медицина, 2002. — 568 с.

Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы) Справочник под ред. проф. Карпищенко А. И. — СПб.: Интермедика, 2001. — 544 с.

Глава 8. **Холестерин и триглицериды**

Основное предназначение обсуждаемых в этой главе лабораторных тестов — оценить индивидуальный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклеротическим процессом. Наиболее социально значимым из этих заболеваний является ишемическая болезнь сердца (ИБС), которой по оценкам экспертов болеют около 2,6 млн жителей Великобритании и которая является второй после рака (всех типов) причиной смерти в этой стране. Сейчас с достоверностью установлено, что при повышенном содержании холестерина и триглицеридов в крови увеличивается риск развития ИБС, при этом чем выше уровень этих липидов, тем выше риск заболевания. Эти тесты используются также для мониторирования эффективности терапии (фармако- и диетотерапии), направленной на снижение концентрации холестерина и триглицеридов в крови.

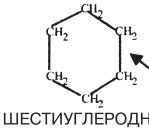
НОРМАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Что такое холестерин и триглицериды

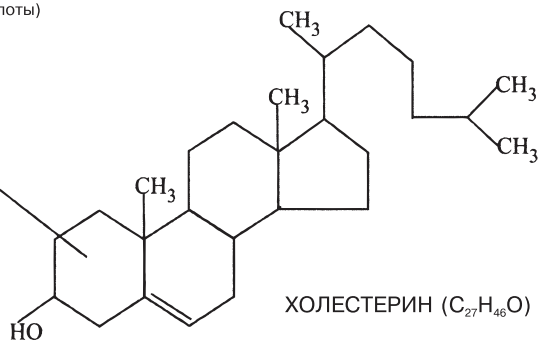
Наряду с неорганическими элементами (натрий, калий, кальций и т. д.) существует четыре больших класса органических веществ, присутствующих в организме и в пище. Это белки, углеводы, нуклеиновые кислоты и липиды (жиры). Хотя холестерин (ХС) и триглицериды (ТГ) не похожи друг на друга по структуре (рис. 8.1), они относятся к одному и тому же классу органических веществ — к липидам.

Они поступают в организм человека в составе мяса и молочных продуктов. Холестерином особенно богаты яйца. Кроме того, и холестерин, и триглицериды синтезируются в организ-

В основе структуры холестерина, как и других стеринов (стероидные гормоны, витамин D, желчные кислоты) лежит шестиуглеродное кольцо

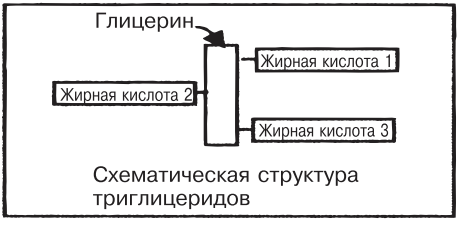


ШЕСТИУГЛЕРОДНОЕ КОЛЬЦО



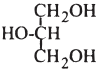
ХОЛЕСТЕРИН ($C_{27}H_{46}O$)

Молекула триглицерида представляет собой комбинацию из 1 молекулы глицерина и 3 молекул жирных кислот



Схематическая структура триглицеридов

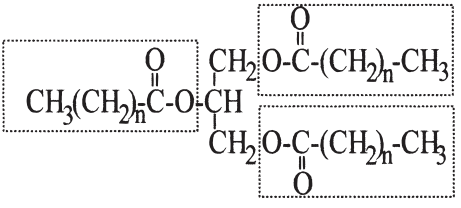
Глицерин



Жирные кислоты

$CH_3-(CH_2)_n-COOH$ Общая формула для жирных кислот (n — количество CH_2-групп)

Например $CH_3-(CH_2)_{14}-COOH$ Формула пальмитиновой кислоты с 14 CH_2-группами



ТРИГЛИЦЕРИД

Рис. 8.1. Структура холестерина и триглицеридов

ме человека, преимущественно в печени и в жировой ткани (последнее утверждение касается только триглицеридов).

Функции холестерина и триглицеридов

Как и другие липиды, холестерин и триглицериды являются незаменимыми компонентами клеточных мембран. Однако они не относятся к структурным компонентам. В печени холестерин превращается в желчные кислоты и их соли и экскретируется из желчного пузыря в желудочно-кишечный тракт в составе пищеварительного сока и желчи. Присутствие желчных кислот и их солей в желчи необходимо для всасывания пищевых жиров. Холестерин — исходный метаболит для синтеза стероидных гормонов (кортизола в надпочечниках, прогестерона в яичниках, тестостерона в яичках). В коже из модифицированного холестерина образуется витамин D. Триглицериды — это основные жиры, находящиеся в жировой ткани. Их главная функция — энергетическая: триглицериды являются альтернативным глюкозе источником энергии, используемым во время голодания, когда запасы глюкозы истощаются. В таких условиях (относительный недостаток глюкозы) триглицериды, находящиеся в адипоцитах, расщепляются при участии фермента липазы в процессе, называемом липолизом. Освобождающиеся в результате липолиза свободные жирные кислоты транспортируются из адипоцитов в другие клетки организма, где окисляются (сжигаются) с выделением энергии, запасаемой в химических связях. Тем временем другой продукт липолиза — глицерин — превращается в печени в глюкозу.

Транспорт холестерина и триглицеридов

Как все липиды, холестерин и триглицериды нерастворимы в воде. Это создает трудности для их транспортировки в плазму крови в отличие от водорастворимых веществ. Чтобы преодолеть этот барьер, липиды, в том числе холестерин и триглицериды, упаковываются в белковую оболочку, состоящую из так называемых апопротеинов (апобелков). Получившаяся конструкция (липид + апопротеин) называется липопротеином. В крови циркулируют четыре типа липопротеинов, различающиеся пропорциями холестерина, триглицеридов и апобелков (рис. 7.2).

Они имеют разную относительную плотность и называются:

- хиломикронами,
- липопротеинами очень низкой плотности (ЛПОНП)*,
- липопротеинами низкой плотности (ЛПНП);
- липопротеинами высокой плотности (ЛПВП).

---

* Имеются также липопротеины промежуточной плотности — ЛППП. — *В. Э.*

Около 70% холестерина в крови находится в виде ЛПНП, а оставшаяся часть — преимущественно в виде ЛПВП. Триглицериды, напротив, в основном входят в состав ЛПОНП. Как будет показано ниже, различия между холестерином, входящим в состав ЛПНП, и холестерином, входящим в состав ЛПВП, имеют важное клиническое значение.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ ХОЛЕСТЕРИНА И ТРИГЛИЦЕРИДОВ

Подготовка пациента. Концентрация холестерина и триглицеридов в крови зависит от диеты, курения, приема алкоголя, интеркуррентных инфекций и даже от изменения положения тела. Поэтому важно забирать кровь в стандартных условиях, минимизирующих влияние этих факторов.

2–3 недели до исследования пациент не должен нарушать нормальную диету.

Тот факт, что после еды происходит временное значительное повышение уровня триглицеридов в крови, затрудняет интерпретацию результатов анализа. Поэтому концентрацию триглицеридов следует определять только натощак (после 12–14-часового ночного голодания). Это условие необязательно соблюдать, если нужно определить только уровень холестерина.

Если пациент перенес тяжелое заболевание (например, инфаркт миокарда) или обширную операцию, то выполнение теста переносят на 3 мес, за исключением случаев, когда кровь удалось взять в течение 12 ч после эпизода. На 2–3 нед откладывают тестирование после заболеваний средней тяжести.

Пациент должен быть отдохнувшим и посидеть 5–10 мин до взятия крови.

Наложение жгута более чем на 1 мин перед взятием крови может привести к искажению результатов. Если это возможно, лучше избегать наложения жгута.

Невозможно получить достоверные результаты, если пациенту до взятия крови на анализ вливали растворы, содержащие липиды.

Обработка образцов. Необходимо взять примерно 5 мл крови. Для анализа можно использовать как плазму, так и сыворотку крови. Если в вашей больнице предпочитают анализировать сыворотку, то кровь следует забирать в обычные химические пробирки без антикоагулянта. Если же принято определять липиды в плазме, то кровь собирают в пробирки, содержащие антикоагулянт (ЭДТА или гепарин), который предотвращает ее свертывание.

Окончание на след. стр.

Окончание

Работа в лаборатории. Делают 3 измерения:

- определяют уровень общего холестерина в сыворотке/плазме (т. е. холестерина, входящего в состав ЛПНП, ЛПВП и ЛПОНП);
- находят концентрацию холестерина ЛПВП в сыворотке/плазме;
- определяют содержание триглицеридов в сыворотке/плазме (входящих в состав ЛПНП, ЛПОНП и ЛПВП).

Уровень холестерина ЛПНП технически измерить трудно, поэтому в большинстве лабораторий его рассчитывают, используя результаты анализов, по следующему уравнению:

ХС ЛПНП = общий ХС – (ХС ЛПВП – ТГ/2,2),

где ХС — холестерин, ТГ — триглицериды.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

Нормы: ТГ натощак — 0,45–1,80 ммоль/л.
В отличие от других тестов концепция нормы не вполне применима для определения уровня холестерина. Это объясняется включением в базу данных для определения референтных значений показателя результатов анализов практически здоровых людей, имеющих, однако, повышенный риск развития ИБС. Другими словами, «нормальный» уровень холестерина в крови нельзя отождествлять со «здоровым». Для оценки результатов скорее подходит концепция целевых, а не референтных значений. Целевые значения будут обсуждаться немного позднее, а здесь полезно будет познакомиться с некоторыми данными, касающимися сывороточных концентраций холестерина в популяции Великобритании.

- Средняя концентрация общего холестерина в сыворотке/плазме взрослых британцев (старше 16 лет) равна 5,5 ммоль/л для мужчин и 5,6 ммоль/л у женщин [1].
- Согласно рекомендациям National Service Framework, целевая концентрация общего холестерина в сыворотке/плазме, достаточная для предотвращения ИБС, составляет < 5,0 ммоль/л [2].
- Около 66% взрослых британцев имеют уровень общего холестерина > 5,0 ммоль/л [1].

ТЕРМИНЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ИНТЕРПРЕТАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ

Гиперлипидемия — повышенная концентрация липидов в крови (ХС > 5,0 ммоль/л и/или ТГ >1,8 ммоль/л).
Гиперхолестеринемия — повышенная концентрация общего холестерина (> 5,0 ммоль/л).
Гипертриглицеридемия — повышенная концентрация триглицеридов (>1,8 ммоль/л).

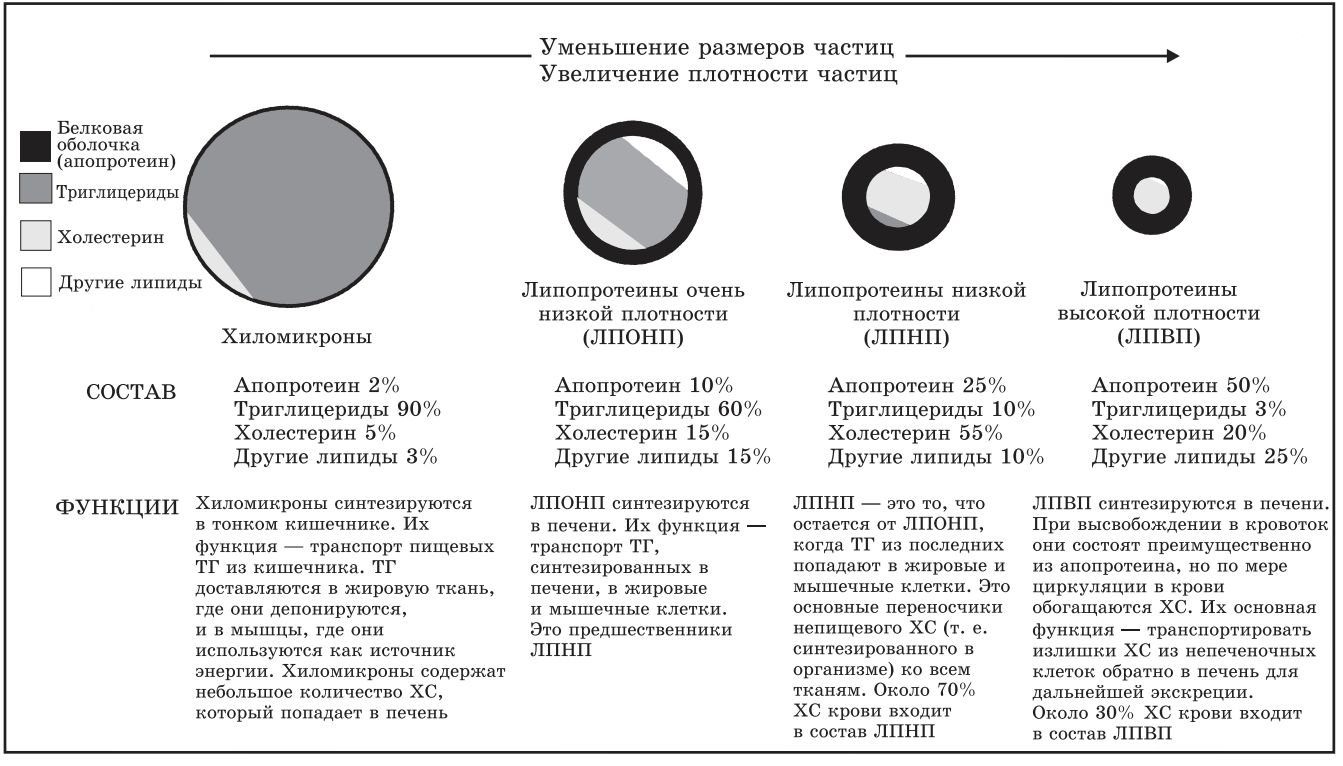

Уменьшение размеров частиц
Увеличение плотности частиц
Белковая оболочка (апопротеин)
Триглицериды
Холестерин
Другие липиды
Хиломикроны
Липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП)
Липопротеины низкой плотности (ЛПНП)
Липопротеины высокой плотности (ЛПВП)
СОСТАВ
Апопротеин 2%
Триглицериды 90%
Холестерин 5%
Другие липиды 3%
Апопротеин 10%
Триглицериды 60%
Холестерин 15%
Другие липиды 15%
Апопротеин 25%
Триглицериды 10%
Холестерин 55%
Другие липиды 10%
Апопротеин 50%
Триглицериды 3%
Холестерин 20%
Другие липиды 25%
ФУНКЦИИ
Хиломикроны синтезируются в тонком кишечнике. Их функция — транспорт пищевых ТГ из кишечника. ТГ доставляются в жировую ткань, где они депонируются, и в мышцы, где они используются как источник энергии. Хиломикроны содержат небольшое количество ХС, который попадает в печень
ЛПОНП синтезируются в печени. Их функция — транспорт ТГ, синтезированных в печени, в жировые и мышечные клетки. Это предшественники ЛПНП
ЛПНП — это то, что остается от ЛПОНП, когда ТГ из последних попадают в жировые и мышечные клетки. Это основные переносчики непищевого ХС (т. е. синтезированного в организме) ко всем тканям. Около 70% ХС крови входит в состав ЛПНП
ЛПВП синтезируются в печени. При высвобождении в кровоток они состоят преимущественно из апопротеина, но по мере циркуляции в крови обогащаются ХС. Их основная функция — транспортировать излишки ХС из непеченочных клеток обратно в печень для дальнейшей экскреции. Около 30% ХС крови входит в состав ЛПВП

Рис. 8.2. Структура, состав и функции липопротеинов

ПОСЛЕДСТВИЯ ПОВЫШЕНИЯ УРОВНЯ ХОЛЕСТЕРИНА И ТРИГЛИЦЕРИДОВ В КРОВИ

Сердечно-сосудистые заболевания

По мере увеличения концентрации общего холестерина в сыворотке/плазме растет и риск тех сердечно-сосудистых заболеваний, которые связаны с ограничением кровотока через пораженные атеросклерозом артерии и с образованием тромбов. Атеросклероз может поражать любые артерии, но чаще всего патологический процесс затрагивает коронарные артерии. В результате развивается коронарная (ишемическая) болезнь сердца — наиболее распространенное сердечно-сосудистое заболевание.

Ишемическая болезнь сердца

Ишемическая болезнь сердца (ИБС, коронарная болезнь) является следствием атеросклероза коронарных артерий, которые несут оксигенированную кровь к мышце сердца (миокарду). Фокальное утолщение и увеличение жесткости эластичной в норме стенки коронарных артерий, характерное для атеросклероза, постепенно уменьшают внутренний диаметр артерии, ограничивая кровоток и, следовательно, доставку кислорода к кардиомиоцитам. Пораженный участок миокарда, таким образом, не получает достаточного количества кислорода — становится ишемизированным. Как правило, первое проявление ишемии миокарда — это стенокардия (стабильная), которая представляет собой преходящие приступы грудной боли или дискомфорта в области грудной клетки, связанного с увеличением частоты сокращений сердца в ответ на физическую нагрузку или другие стрессовые ситуации. В покое боль утихает, и при замедлении сердечного ритма снижается потребность миокарда в кислороде.

Атеросклероз предрасполагает к активации каскада свертывания крови и образованию внутрисосудистых тромбов в местах поражения. Это приводит к частичной или полной окклюзии артерии, которая доставляет к миокарду нутриенты и кислород. Клинически это проявляется нестабильной стенокардией, для которой характерна боль в груди в состоянии покоя, или инфарктом миокарда. Оба этих состояния относят к острым коронарным синдромам. Диагностирование нестабильной стенокардии свидетельствует о высоком риске развития инфаркта миокарда в будущем. При инфаркте миокарда в результате ишемии существует постоянный риск образования очагов не-

кроза ткани. Возникновение потенциально летальных аритмий (например, фибрилляции желудочков) может стать причиной внезапной сердечной смерти.

Стабильная стенокардия, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда и внезапная сердечная смерть — это наиболее распространенные проявления ИБС (в порядке нарастания тяжести состояния). Однако у больного совершенно необязательно они возникают в таком порядке: инфаркт миокарда или внезапная сердечная смерть могут быть первым проявлением ИБС.

Другие заболевания сердечно-сосудистой системы

Реже встречаются другие локализации атеросклеротического поражения:

- периферические артерии, питающие оксигенированной кровью конечности;
- мозговые артерии, кровоснабжающие головной мозг;
- брюшная аорта (нижняя часть самого крупного сосуда — аорты), которая доставляет с кровью кислород к внутренним органам.

Заболевания периферических артерий обычно поражает нижние конечности. Снижение доставки кислорода в результате ограничения кровотока вызывает в этом случае боль в области икроножных мышц при нагрузке, которая проходит в покое (перемежающаяся хромота). Наиболее тяжелые поражения вызывает полная закупорка артерии тромбом вследствие ее атеросклеротического поражения. Если срочно не восстановить кровоток, острая ишемия приведет к развитию некроза и гангрены — возникнет необходимость в ампутации конечности.

Снижение кровотока через склерозированные мозговые артерии вследствие частичной окклюзии — обычная причина транзиторных ишемических атак (микроинсульты). При поражении артерий крупными тромбами развивается картина цереброваскулярной катастрофы (инсульт), который может стать причиной тяжелой инвалидности или смерти.

Атеросклероз брюшной аорты характеризуется снижением тонуса ее стенки, что приводит к опасной дилатации сосуда (возникают аневризмы). Аневризмы могут быть асимптоматическими, а могут вызывать боль в брюшной области. Без хирургического вмешательства на аорте прогрессирующая дила-

тация может стать причиной разрыва аневризмы, массивного кровотечения и внезапной смерти.

Липиды крови и ишемическая болезнь сердца

Атеросклероз, лежащий в основе развития ИБС и других описанных выше сердечно-сосудистых заболеваний, — очень сложный и потому не до конца изученный патологический процесс, который начинается задолго до того, как обнаруживаются клинические симптомы. Тем не менее предрасполагающие к его развитию (и развитию сердечно-сосудистых заболеваний) факторы хорошо известны (табл. 8.1). Некоторые из них (например, уровень холестерина и триглицеридов) можно корригировать, другие — нет.

Чтобы наиболее точно определить индивидуальный риск развития ИБС для конкретного больного, следует оценить все предрасполагающие факторы в совокупности.

Чтобы понять, какое отношение липиды крови, прежде всего холестерин, имеют к заболеваемости ИБС, необходимо рассмотреть несколько подробнее процесс атерогенеза, который является причиной атеросклероза и тромбоза.

Этот процесс начинается с повреждения эндотелия (выстилает внутреннюю поверхность артерий), которое дает возможность проникновения в этот слой богатых холестерином частиц ЛПНП, циркулирующих в крови. В результате этого к местам повреждения мигрируют макрофаги, которые захватывают частицы ЛПНП и аккумулируют их внутри себя. На этой ранней стадии атерогенеза единственным признаком патологии являются едва различимые желтоватые пятна на внутренней поверхности стенки артерии, называемые жировыми полосками. Считается, что в образовании на основе жировых полосок более сложно устроенных и опасных жировых бляшек, которые выпячиваются в просвет артерии, играют важную роль воспалительные реакции, инициируемые гибелью клеток, нагруженных ХС ЛПНП. Нормальные гладкомышечные клетки артериальной стенки мигрируют внутрь бляшки, пролиферируют и синтезируют фибриллярный белок типа коллагена, который придает стенкам сосуда жесткость. Атеросклеротическая бляшка состоит из богатого липидами центрального ядра, покрытого динамичной фиброзной «шапочкой», в состав которой входят коллагеновые белки и провоспалительные клетки. Очень важное патофизиологическое значение имеют размеры и стабильность

Таблица 8.1. **Основные факторы риска ИБС**

Увеличение возраста (старение)	
ИБС в семейном анамнезе	
Диабет	
У больных диабетом риск ИБС возрастает в 2–4 раза по сравнению с пациентами без диабета, имеющими во всех других отношениях аналогичный статус	
Курение табака	
Гипертензия*	
Ожирение*	
Диагноз ставят, если индекс массы тела — ИМТ (масса тела, кг/рост, м > 25. Ожирение ассоциируется с гипертензией, увеличением уровня общего ХС и ХС ЛПНП и уменьшением уровня ХС ЛПВП	
Нерациональная диета*	
Высокое содержание жиров (более 30% от общего количества калорий)	вызывают увеличение уровня общего ХС и ХС ЛПНП в сыворотке крови
Преобладание насыщенных жиров над ненасыщенными	
Высокое содержание ХС	
Высокое содержание соли (предрасполагает к гипертензии)	
Злоупотребление алкоголем	
Хотя 1–2 стандартных дозы алкоголя в день снижают риск заболеваемости ИБС, увеличение приема до 21 единиц алкоголя в неделю существенно увеличивает этот риск. Злоупотребление алкоголем вызывает гипертензию	
Недостаток физической активности*	
Физические упражнения способствуют снижению массы тела и увеличению уровня ХС ЛПВП	
Патологические изменения концентрации липидов в сыворотке крови*	
Повышенный уровень общего ХС	
Повышенный уровень ХС ЛПНП	
Пониженный уровень ХС ЛПВП	
Высокое соотношение общий ХС : ХС ЛПВП	

* — корригируемые факторы риска.

этой «шапочки», так как именно они определяют риск тромбирования артерии. Если она тонкая и хрупкая, то может разорваться и сделать доступными для циркулирующих клеток крови нижележащие слои бляшки, что будет провоцировать агрегацию тромбоцитов в этом месте. Это, в свою очередь, инициирует каскад свертывания крови с образованием кровяных сгустков (тромбов), которые могут полностью перекрыть кровоток.

В целом, при стабильной стенокардии выявляются стабильные бляшки, тогда как острые коронарные синдромы (нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда) ассоциируются с наличием нестабильных бляшек, их разрывов и развитием на этой основе тромбоза.

Рост атеросклеротической бляшки до опасных размеров, когда она может перекрыть просвет сосуда и вызвать клинические симптомы поражения сердечно-сосудистой системы, происходит очень медленно, обычно в течение многих лет. В настоящее время стало очевидным, что влияние на такие факторы риска, как гиперлипидемия, может приостановить рост атеросклеротических бляшек или даже вызвать их обратное развитие [3].

Исследование сложного феномена атеросклероза в деталях все еще продолжается, но наиболее важные его черты хорошо известны.

- Накопление холестерина в составе ЛПНП является необходимым условием для начала процесса атерогенеза.
- Холестерин ЛПНП, обнаруживаемый в составе атеросклеротических бляшек, происходит из крови.
- Чем выше уровень холестерина в крови, тем выше риск развития ИБС.
- Повреждение вызывает именно ХС ЛПНП; чем выше уровень ХС ЛПНП, тем больше риск развития ИБС.
- Напротив, ЛПВП играют защитную роль в отношении развития ИБС. Чем ниже уровень ЛПВП, тем выше риск развития ИБС. Высокий уровень ХС ЛПВП в крови ассоциируется с уменьшением риска ИБС.
- Снижение повышенного уровня ХС ЛПНП эффективно уменьшает риск развития ИБС.
- Связь между содержанием триглицеридов в крови и ИБС не столь очевидна. Показано, что, по крайней мере, в ряде случаев среди тех, кто имеет повышенный уровень ХС ЛПНП или пониженный уровень ХС ЛПВП, повышенное содержание триглицеридов еще более увеличивает риск развития ИБС.
- Достаточных доказательств того, что снижение у пациента повышенного уровня триглицеридов уменьшает риск развития ИБС, пока нет.

Нужно подчеркнуть, что с помощью определения уровня липидов в крови можно только оценить риск развития ИБС. Эти результаты не могут быть использованы для диагностики или

точного прогноза ИБС для конкретного пациента. Некоторые люди имеют повышенное содержание ХС ЛПНП, но не страдают ИБС, отсутствует безопасный уровень холестерина или триглицеридов, при котором можно было бы гарантировать то, что человек не заболеет ИБС. В лучшем случае мы можем сказать, что чем выше уровень ХС ЛПНП, тем выше риск развития ИБС, и что этот риск увеличивается, если к тому же повышено содержание триглицеридов. Наоборот, риск заболевания уменьшается при высоком содержании ХС ЛПВП.

Другие последствия повышения содержания липидов в крови

Существует несколько признаков и симптомов, свидетельствующих о том, что индивидуум имеет повышенный уровень холестерина или триглицеридов в крови, но при этом первым проявлением заболевания становится острая ангинальная боль или сердечный приступ. У таких людей с высокой частотой обнаруживаются подкожные патологические жировые образования (ксантомы) в виде узлов. Липиды также могут накапливаться в роговице. Тяжелая триглицеридемия ассоциируется с абдоминальной болью болью, а иногда может служить причиной развития острого панкреатита.

Причины повышения уровня холестерина и/или триглицеридов в крови

Идентифицировано множество генетически обусловленных нарушений обмена липидов, приводящих к повышению уровня холестерина, триглицеридов или обоих показателей, т. е. существует вероятность наследования предрасположенности к увеличению содержания сывороточных липидов. Это отчасти объясняет, почему ИБС часто является семейным заболеванием. Некоторые из этих наследуемых дефектов встречаются весьма часто, другие — значительно реже, очень многие — чрезвычайно редко. Все они называются первичными гиперлипидемиями. Повышение уровня холестерина или триглицеридов в крови может быть проявлением другого патологического процесса. Это так называемые вторичные гиперлипидемии. В таких случаях лечение основного заболевания часто приводит к коррекции вторичной гиперлипидемии.

Первичная гиперлипидемия

Чаще всего причиной первичной гиперлипидемии называют полигенную гиперхолестеринемию. Это название отражает тот факт, что в повышении уровня холестерина в крови принимает участие множество генов. В результате уровень ХС ЛПНП увеличивается незначительно или в средней степени, что в итоге во многом зависит от диеты. Уровень триглицеридов при этом обычно в норме. Значительно более высокий уровень ХС ЛПНП (часто более 9,0 ммоль/л) характерен для редко встречающегося наследственного дефекта обмена липидов — семейной гиперхолестеринемии. Примерно 1 из каждых 500 граждан Великобритании имеет такой единичный дефект гена, который ассоциируется с высоким риском инфаркта миокарда в среднем возрасте.

Возможна, хотя и редко встречается, наследуемая предрасположенность к увеличению уровня триглицеридов в сыворотке крови. Наиболее частая причина повышения уровня триглицеридов — семейная триглицеридемия. Уровень триглицеридов при этом очень высок (более 10 ммоль/л), а содержание холестерина, как правило, нормальное. У таких пациентов риск развития ИБС не столь высок.

Вторичная гиперлипидемия

Самая частая причина развития вторичной гиперлипидемии — сахарный диабет. При неконтролируемом диабете имеется тенденция к увеличению уровня ХС ЛПНП в средней степени и повышению содержания триглицеридов в крови от средней до высокой степени. По-видимому, это объясняет, хотя бы отчасти, повышение риска заболеваемости ИБС у больных диабетом. Вторичную гиперлипидемию могут вызывать также гипотиреоз, нефротический синдром, холестаз и алкоголизм.

Национальные рекомендации по предотвращению сердечно-сосудистых заболеваний [4]

Согласно рекомендациям Joint British Societies [4], мониторинг уровня холестерина в крови и назначение липидоснижающих препаратов рекомендованы следующим группам пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний:

- имеющим в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического происхождения (стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт и т. п.);
- больным диабетом 1-го и 2-го типов;
- страдающим гипертонией (систолическое АД > 160 мм рт. ст. или диастолическое АД > 100 мм рт. ст.);
- пациентам с гиперхолестеринемией (отношение общий ХС/ХС ЛПВП > 6);
- людей, не страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, но имеющими риск заболеть > 20%.

Рекомендовано также, чтобы все взрослые старше 40 лет, не имеющие сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, должны осматриваться каждые 5 лет амбулаторно в соответствии с новыми критериями Joint British Societies для оценки 10-летнего риска их развития. Этот риск оценивают с учетом 5 основных факторов: возраста, пола, курения, систолического АД и отношения общий ХС/ХС ЛПВП.

Оптимальный целевой уровень общего ХС для людей из групп высокого риска < 4 ммоль/л, а ХС ЛПНП < 2 ммоль/л. Предыдущие рекомендации National Service Framework предусматривали поддержание концентрации общего ХС на уровне < 5 ммоль/л, а ХС ЛПНП < 3 ммоль/л для предотвращения ИБС. Уменьшение целевых концентраций основано на полученных популяционных данных относительно того, что это способствует снижению как заболеваемости, так и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

История болезни 7

Михаэль Оливер, 41-летний бухгалтер с хорошим здоровьем, посетил школу здорового образа жизни по месту жительства. В его семейном анамнезе имеются сердечные заболевания: его 61-летний отец недавно перенес тяжелый сердечный приступ, а его дедушка умер от сердечного заболевания в возрасте 71 года. Недавняя болезнь отца побудила Михаэля бросить курить, но он лишь немного занимается физическими упражнениями. В рамках оздоровительных мероприятий Михаэля взвесили, определили у него артериальное давление и взяли образец крови для определения уровня глюкозы и липидов в крови. Масса тела и артериальное давление пациента оказались в норме. Клиническое обследование не выявило существенных отклонений. Результаты биохимического анализа крови были следующими:

уровень глюкозы в крови	— 5,6 ммоль/л;
уровень общего холестерина в плазме	— 5,9 ммоль/л;
уровень холестерина ЛПНП в плазме	— 4,3 ммоль/л;
уровень холестерина ЛПВП в плазме	— 0,97 ммоль/л;
уровень триглицеридов в плазме	— 1,0 ммоль/л.

Учитывая болезнь своего отца, Михаэль очень беспокоится о том, насколько высок для него риск развития заболеваний сердца. Какие советы можно ему дать?

Обсуждение истории болезни

Посоветуйте Михаэлю оценить имеющиеся у него факторы риска развития ИБС. Для этого лучше всего использовать новые рекомендации Joint British Societies, учитывая возраст, пол, систолическое АД, курение, отношение общий ХС/ХС ЛПВП. В описанном случае последний показатель равен 6,1 (5,9/0,97), что служит основанием для отнесения Михаэля к группе пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний независимо от результатов оценки общего риска. Это означает, что Михаэлю показано снижение уровня общего ХС. Целевыми концентрациями следует считать: < 4 ммоль/л для общего ХС и < 2 ммоль/л для ХС ЛПНП. Этого можно достигнуть изменением образа жизни (диета*, физическая активность), а при неэффективности немедикаментозных приемов — использованием липидоснижающих средств (чаще всего статинов). Однако перед назначением терапии необходимо подтвердить гиперлипидемию по результатам двух последовательно выполненных измерений, принимая в расчет наличие биологической вариабельности уровня холестерина в сыворотке крови. Необходимо рассмотреть вероятность того, что повышенный уровень холестерина у пациента является следствием какого-либо заболевания.

Цитируемая литература

1. Peterson S., Peto V. *et al.* (2005) Coronary heart disease statistics. London: British Heart Foundation.
2. Department of Health (2000) *National Service Framework for Coronary Heart Disease*: Modern standards and service models. Product no 16602, DoH.
3. Okazaki S., Yokoyma T. *et al.* (2004) Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial ef-

fect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH study. *Circulation* **110**: 1061–1068.
4. Joint British Societies (2005) Joint British Societies guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice. *Heart* **91**(suppl v): v1–v5.

Дополнительная литература

Nelson M. & Tonkin A. (2004) Secondary prevention of CHD. *Aust. Fam. Physician* **34**: 344–440.
Lindsay G. & Gaw A. (eds) (2003) *Coronary Heart Disease Prevention*: A handbook for the healthcare tem (2nd edn)/ Edinburg: Churchill Livingstone.
Титов В. Н. Клиническая биохимия жирных кислот, липидов и липопротеинов. — Тверь: Триада. — 2006. — 270 с.

Глава 9. **Миокардиальные маркеры**

Боль в груди у взрослых — частая причина обращения за медицинской помощью к специалистам амбулаторного звена и вызова скорой помощи. Эта глава посвящена лабораторным методам, используемым в дифференциальной диагностике боли в груди. К этим тестам относится измерение уровня в сыворотке/плазме крови тропонинов (ТнТ и ТнI), миоглобина и креатин(фосфо)киназы (МВ-КФК). Хотя перечисленные соединения никак не связаны между собой (ни структурно, ни функционально), все они входят в состав кардиомиоцитов и высвобождаются в кровь при повреждении миокарда. Поэтому их называют сердечными (сердечно-сосудистыми, миокардиальными) маркерами. Основное назначение рассматриваемых тестов — помочь выявить пациентов, у которых боль в груди является следствием инфаркта миокарда — острого жизнеугрожающего проявления заболеваний сердца, часто называемого сердечным приступом.

Ежегодно в Великобритании острый инфаркт миокарда переносят около 250 000 человек [1]. Повреждение сердечной мышцы бывает настолько тяжелым, что может вызвать молниеносные летальные аритмии, остановку сердца и внезапную сердечную смерть: около 20% больных умирают до оказания медицинской помощи. Ранняя диагностика и своевременное лечение могут спасти жизнь выживших пациентов и минимизировать существующую для сердца опасность. Некоторые службы скорой помощи и специализированные кардиологические бригады имеют портативные анализаторы, позволяющие быстро проанализировать уровни сердечных маркеров. В этих случаях средний медицинский персонал должен владеть соответствующими методами лабораторной диагностики.

НОРМАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Тропонин

В организме человека существуют 3 основных типа мышц: гладкая мускулатура стенки полых органов, функционирование которых зависит от сокращения их стенки (желудочно-кишечный тракт, мочевой пузырь, кровеносные сосуды и т. д.); скелетная мускулатура и сердечная мышца (миокард), которая составляет основную массу сердца.

Белок тропонин (Тн) входит в состав миоцитов сердечной и скелетных мышц как структурный компонент сократительной системы, которая обеспечивает мышечное сокращение. Он состоит из трех полипептидных субъединиц: тропонина С (ТнС), тропонина I (ТнI) и тропонина Т (ТнТ). Тропониновый комплекс локализуется в актиновых филаментах миофибрилл. Взаимодействие между актиновыми и миозиновыми филаментами, лежащее в основе мышечного сокращения, инициируется ионами кальция, связанными с тропонином С. Ингибирует сокращение связывание актина с тропонином I. Таким образом, тропонин, участвуя в двух разнонаправленных процессах (запуск и прекращение сократительной реакции), играет важную роль в регуляции сокращения сердечной и скелетных мышц.

Существуют тканеспецифичные изоформы тропонинов С, I и Т. Это означает, что между тропонинами сердца (сТн) и тропонинами скелетных мышц существуют различия. В норме тропонин содержится в миоцитах скелетных мышц и кардиомиоцитах, а в крови практически не определяется. Но при повреждении мышечной ткани содержимое миоцитов, в том числе тропонин, высвобождается в кровоток, поэтому содержание тропонина в плазме растет. Если поражается только миокарда, то в крови повышается концентрация лишь специфических для сердца изоформ тропонина: сТнС, сТнI и сТнТ.

Для оценки состояния больных с грудной болью используются 2 основных теста определения тропонина. В некоторых лабораториях в этих случаях измеряют концентрацию сТнТ в сыворотке/плазме, в других предпочитают определять содержание сТнI. Именно эти показатели были выбраны из множества других, так как они оказались наиболее чувствительными и специфичными для поражений сердца [2].

Креатинкиназа (МВ-КФК)

Креатинкиназа (другое название креатинфосфокиназа) — фермент, который катализирует перенос фосфата с креатинфосфата на аденозиндифосфат. Продуктами реакции являются креатин и макроэргическое соединение аденозинтрифосфат:

креатинфосфат + аденозиндифосфат → креатин + аденозинтрифосфат.

Креатинкиназа присутствует во многих типах тканей, но в наибольших количествах определяется в трех из них: сердечной мышце (миокарде), скелетных мышцах и в мозге.

Она состоит из двух белковых субъединиц, М и В, что позволяет идентифицировать три функционально одинаковых, но структурно различных изофермента КФК: ММ, ВВ и МВ. При определении уровня КФК в плазме получают суммарную активность всех трех изоферментов, но можно определить и активность каждого изофермента в отдельности. Креатинкиназа органоспецифична. Бóльшая часть ВВ-КФК находится в мозге. В скелетных мышцах КФК представлена в основном изоферментом ММ, а в сердечной мышце — изоферментом МВ. Таким образом, МВ-КФК — это фракция креактинкиназы, распространение которой ограничено исключительно кардиомиоцитами. В норме в крови содержится очень немного МВ-КФК, но при повреждении миокарда уровень этой фракции в плазме возрастает. МВ-КФК рассматривают как альтернативный сердечный маркер, если нет возможности определить содержание тропонина в крови [2].

Миоглобин

Миоглобин — это белок, который содержится только в миоцитах скелетных и сердечной мышц. Структурно и функционально он похож на гемоглобин — белок эритроцитов, являющийся переносчиком кислорода. Как и гемоглобин, миоглобин обратимо связывает кислород, но в отличие от гемоглобина имеет не четыре, а всего один связывающий центр. Основная функция миоглобина — это сохранение кислорода в миоцитах с целью его высвобождения в условиях относительной гипоксии. В норме в крови миоглобин не определяется (его настолько мало, что эти количества не входят в пределы измерений), но при повреждении мышц (как скелетных, так и миокарда) миоглобин высвобожда-

ется из миоцитов и его уровень в плазме повышается. Миоглобин реже используется как сердечный маркер, чем cTн или МВ-КФК, так как он содержится не только в миокарде, но и в скелетных мышцах и, следовательно, менее специфичен для поражений сердца. Однако его обнаружение позволяет раньше поставить диагноз, чем рассмотренные выше показатели. На практике этот маркер состояния сердца используется реже других.

ЛАБОРАТОРНОЕ ИЗМЕРЕНИЕ УРОВНЕЙ ТРОПОНИНОВ (cTнT, cTнI), МИОГЛОБИНА И МВ-КФК

Подготовка пациента. Специальной подготовки не требуется.

Время взятия крови. В большинстве больниц разработан специальный протокол, определяющий время сбора образцов крови для определения сердечных маркеров у пациентов с болью в груди. Обычно кровь забирают при поступлении больного в стационар и повторно через 9–12 ч. Может понадобиться и выполнение анализа через 24 ч. Интерпретация результатов этих тестов во многом зависит от знания того, сколько времени прошло между взятием крови на анализ и моментом появления болей в груди. По этой причине очень важно на бланке анализа написать время взятия крови, время появления симптоматики (если оно известно) или время поступления больного в больницу.

Количество крови и тип пробы. Для определения сердечных маркеров достаточно примерно 5 мл крови. В принципе эти маркеры можно определять как в сыворотке, так и в плазме крови, хотя уровень cTHT удобнее измерять в сыворотке [3]. Если в данной больнице принято использовать плазму, то кровь собирают в пробирки с антикоагулянтом (литиевой солью гепарина). Если в больнице работают преимущественно с сывороткой, то кровь собирают в обычные пробирки без каких-либо добавок. Гемолизированные пробы (пояснения см. на с. 80–81) не годятся для определения уровня тропонина — в этом случае кровь необходимо взять повторно.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Референтные значения. Однозначно определить референтные значения для этих четырех показателей невозможно, так как их значения сильно варьируют и зависят от принятой в лаборатории

Окончание на след. стр.

Окончание

методологии. Поэтому интерпретация результатов анализа должна опираться на полученные в данной лаборатории референтные значения и принятые диагностические критерии. Достаточно вспомнить, что у здоровых людей сердечные маркеры в крови находятся в очень незначительных количествах (а часто вообще не определяются).

Чтобы дать читателю представление о величинах и размерности этих показателей, ниже представлены верхние значения референтных диапазонов (уровень в сыворотке/плазме), являющиеся диагностическими критериями инфаркта миокарда для каждого из этих четырех маркеров по материалам медицинской литературы последнего десятилетия:

cTnT	— 0,03–0,5 нг/мл;
cTnI	— 0,1–3,1 нг/мл;
миоглобин	— 70–110 нг/мл;
МВ-КФК	— 4,0–9,0 нг/мл

(в некоторых лабораториях используется размерность мкг/л, а не нг/мл; фактически это ничего не меняет, так как 1 нг/мл = 1 мкг/л).

Причины повышения уровня в сыворотке/плазме тропонинов, миоглобина и креатинкиназы

Единственная причина роста концентраций cTnT и cTnI в сыворотке/плазме крови — это гибель кардиомиоцитов (некроз миокарда). По этой же причине (но не только) происходит увеличение таких показателей, как сывороточный (плазменный) миоглобин и МВ-КФК. Наиболее вероятная причина некроза миокарда — инфаркт.

Инфаркт миокарда и ишемическая болезнь сердца

Всем живым клеткам необходима постоянная доставка оксигенированной крови. Ишемия — термин, используемый для описания неадекватной доставки кислорода к какому-либо участку ткани, а под инфарктом подразумевается гибель ткани в резуль-

тате тяжелой или длительной ишемии. Инфаркт миокарда — это гибель кардиомиоцитов в ишемизированной области миокарда. Практически в случае развития инфаркта миокарда ишемия развивается в рамках ишемической болезни сердца (ИБС).

Атеросклеротическая бляшка — патофизиологическое повреждение, лежащее в основе развития ИБС. Атеросклероз представляет собой образование локальных скоплений жировых отложений и клеточного дебриса, покрытых фиброзной оболочкой, на внутренней поверхности артерий (в том числе коронарных). После длительного (много лет) латентного периода бляшка может вырасти до размеров, существенно ограничивающих кровоток — настолько, что у больного начинают появляться характерные симптомы, свидетельствующие об ограничении доставки кислорода к сердечной мышце. Главный из них — боль в груди, которая ощущается скорее как некий дискомфорт, а не как острая или режущая боль. Обычно ишемическую боль описывают как стесняющую грудную клетку, давящую, сжимающую, душащую. Как правило, она поражает область грудной клетки диффузно и может иррадиировать в шею, горло, челюсть, плечо, руку. Наименее тяжелое и самое распространенное проявление ИБС — это ишемические боли в груди, ассоциирующиеся со стабильной стенокардией. У таких больных боль или дискомфорт в груди появляется в момент увеличения потребности сердца в кислороде, например во время физического напряжения или эмоционального стресса, что вызывает увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС). Неприятные симптомы проходят при расслаблении, как только уменьшается потребность сердца в кислороде. При стабильной стенокардии уменьшение доставки кислорода к миокарду вызывает боль в груди, недостаточную для гибели кардиомиоцитов. Следовательно, у таких больных уровень сердечных маркеров в сыворотке/плазме не увеличивается.

Иногда первым проявлением ИБС является не стабильная стенокардия, а более опасный острый коронарный синдром (ОКС). Под этим названием подразумевается не одно заболевание, а целый ряд болезней нарастающей тяжести, включая инфаркт миокарда. Патогенетической основой ОКС служат нестабильные атеросклеротические бляшки. По непонятным до конца причинам покрывающая атеросклеротическую бляшку с ее содержимым (липиды, клеточный материал) фиброзная оболочка («шапочка») может истончаться, становиться хрупкой и

разрываться. Пациенты с нестабильными атеросклеротическими бляшками имеют наиболее высокий риск развития жизнеугрожающих осложнений ИБС. К разорвавшейся бляшке, содержимое которой является потенциальным субстратом для запуска реакций свертывания крови, мигрируют тромбоциты. Тромб, образовавшийся на месте разрыва бляшки, может частично или полностью перекрыть кровоток в данном сосуде. Кроме того, дебрис, освободившийся из бляшки, и фрагменты тромба могут закупоривать более мелкие сосуды в местах, достаточно удаленных от первоначального места нахождения бляшки. Это и определяет разнообразие клинических симптомов, связанных с повреждением атеросклеротических бляшек, которые наблюдаются при ОКС.

Наиболее безопасное проявление ОКС — это нестабильная стенокардия. Для нее, как и для стабильной стенокардии, характерна та же боль в груди (или дискомфорт). Но при нестабильной стенокардии боль появляется и в покое или при незначительной нагрузке, имеет более выраженную интенсивность и более продолжительна. Важной чертой нестабильной стенокардии, единственно отличающей ее от инфаркта миокарда (более опасное проявление ОКС), является отсутствие некротических изменений в миокарде. Значит, и при нестабильной стенокардии не наблюдаются патологические изменения в уровнях сердечных маркеров. Но поскольку нестабильная стенокардия связана с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях, у больных существенно повышен риск развития инфаркта миокарда в ближайшем будущем. Примерно у 15% пациентов через неделю после постановки диагноза нестабильной стенокардии случается инфаркт миокарда.

Инфаркт миокарда и сердечные маркеры

Если ишемия, возникшая в результате окклюзии артерии, в том числе тромбом, выраженная и длительная, кардиомиоциты, кровоснабжаемые ею, погибают. Это и есть инфаркт миокарда. Масса инфарцированного миокарда варьирует в широких пределах (от < 1 до > 25 г) в зависимости от места окклюзии, что отражается разными изменениями на ЭКГ и величиной смертности [4]. Во всех случаях повышаются уровни сердечных маркеров в сыворотке/плазме. Обязательным диагностическим критерием инфаркта миокарда является увеличение содержания тропонина (сТнТ и сТнI) или активности МВ-КФК (табл. 9.1). Степень

Таблица 9.1. **Проявления инфаркта миокарда [1]**

Следующие критерии являются подтверждением диагноза острого, развивающегося или свежего инфаркта миокарда.

Типичный рост и постепенное падение (тропонин) или более быстрый рост и падение (МВ-КФК) уровней биохимических маркеров некроза миокарда + хотя бы один из перечисленных ниже признаков:

- симптомы ишемии (см. текст);
- появление зубца Q на ЭКГ;
- ЭКГ-признаки ишемии (подъем или депрессия сегмента ST);
- вмешательство на коронарной артерии (коронарная ангиопластика).

такого повышения отражает объем поражения, а значит, тяжесть инфаркта.

В большинстве случаев сильная давящая боль (или дискомфорт) в груди в покое, продолжающаяся не менее 20 мин, означает начало тяжелого инфаркта миокарда. Дополнительные симптомы включают затрудненное дыхание, легкое головокружение, потливость, тошноту и рвоту. Углубление ишемии отражается на ЭКГ изменениями (подъем сегмента ST), которые дали название тяжелому варианту инфаркта — инфаркт с элевацией (подъемом) сегмента ST (ИМ-ST). Некроз кардиомиоцитов начинается не сразу, а через 10–15 мин после начала ишемии. Он увеличивает риск для больного постепенно, в течение следующих 4–6 ч, что дает возможность осуществить лечебное воздействие (тромболитическая терапия/реперфузия) для ограничения поражения сердца.

Рост уровня сердечных маркеров в плазме после инфаркта миокарда — преходящее явление, связанное со временем наступления инфаркта. В первый час после появления симптоматики никаких изменений не наблюдается.

Миоглобин первым из четырех маркеров выходит в кровь после инфарцирования сердечной мышцы: его концентрация в плазме начинает повышаться через 1–2 ч (рис. 9.1). Пик концентрации этого показателя приходится на 6–7 ч после инфаркта. В течение последующих 12–24 ч происходит постепенное снижение его уровня.

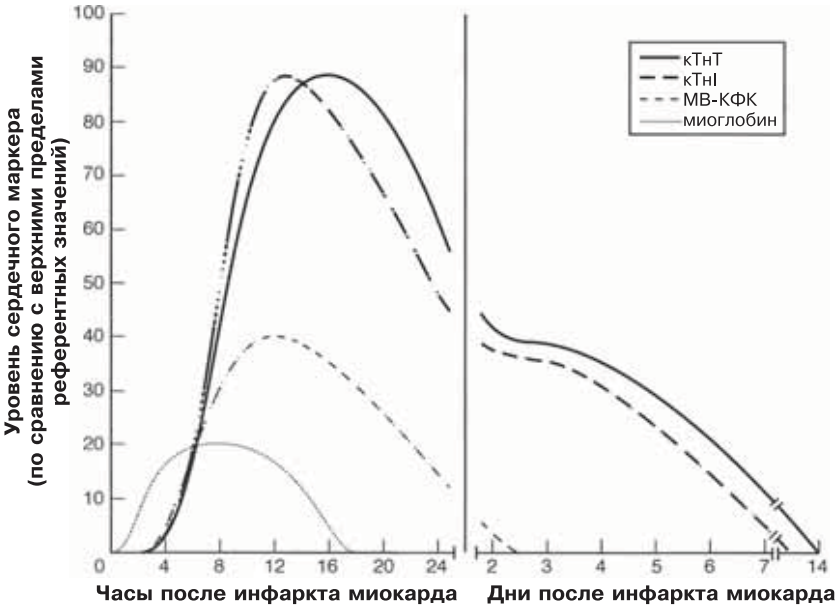


Рис. 9.1. Типичные изменения уровней сердечных маркеров в разные сроки после инфаркта миокарда

Рост уровней cТнТ, cТнI и МВ-КФК немного запаздывает по сравнению с миоглобином и, как правило, начинается в диапазоне 4–8 ч после появления симптомов, хотя в ряде случаев это происходит раньше.

Уровень МВ-КФК обычно уже через 2–3 дня возвращается к норме, но концентрация тропонинов сохраняется повышенной значительно дольше — иногда свыше двух недель после инфаркта.

Диагноз инфаркта миокарда, как правило, исключают как причину боль в груди, если уровни МВ-КФК или тропонинов остаются в нормальных пределах в течение 12 ч после обнаружения симптомов болезни. При наличии сомнений целесообразно повторить тестирование через сутки. Если результат снова оказывается нормальным, диагноз инфаркта можно однозначно исключить. Однако это не исключает того, что боль в груди имеет кардиальное происхождение, так как у больных со стенокардией (и стабильной, и нестабильной) уровни сердечных маркеров не повышены.

Другие причины некроза миокарда

Хотя ишемия, ассоциирующаяся с инфарктом миокарда, — наиболее частая причина некроза миокарда, есть и другие причины, которые тоже приводят к росту уровня сердечных маркеров [5]. К ним относятся миокардит (инфекционное воспаление миокарда), перикардит (воспаление оболочек сердца), эмболия легочной артерии, травма сердца (например, при хирургическом вмешательстве) и сепсис. Обычно в этих условиях повышение уровней сердечных маркеров незначительное.

История болезни 8

Генри Джарвис, 58-летний пациент, в прошлом учитель, перенесший инфаркт миокарда 3 года назад, снова почувствовал боль в груди во время работы в саду. В течение часа после этого он был доставлен в отделение неотложной помощи местной больницы. На основании клинической картины и результатов обследования ему был поставлен предварительный диагноз инфаркта миокарда, но результаты ЭКГ оказались нормальными, учитывая следы перенесенного ранее инфаркта.

Больного поместили в кардиологическое отделение. В соответствии с принятым в больнице протоколом у м-ра Джарвиса взяли образцы крови для получения сыворотки на анализ сердечных маркеров при поступлении (образец 1), через 9 ч (образец 2) и через сутки (образец 3) после поступления в стационар. Их результаты представлены ниже:

Образец 1	сТнI	0,4 мкг/л
	МВ-КФК	3,9 мкг/л
Образец 2	сТнI	3,1 мкг/л
	МВ-КФК	3,8 мкг/л
Образец 3	сТнI	2,4 мкг/л
	МВ-КФК	4,1 мкг/л

Референтные значения этих показателей больничной лаборатории:

сТнI	0,5 мкг/л
МВ-КФК	5,0 мкг/л

1. Можно ли считать результаты определения сердечных маркеров, полученные при анализе образца 1, повышенными, если м-р Джарвис в прошлом перенес инфаркт миокарда?
2. Что показывают результаты определения уровня cTnI?
3. Что показывают результаты определения уровня МВ-КФК?
4. Есть ли инфаркт миокарда у м-ра Джарвиса? Объясните.

Обсуждение истории болезни

1. Необязательно. Рост уровней сердечных маркеров запаздывает по сравнению со временем появления боли в груди. Обычно увеличение этих показателей начинается через 4 и 6 ч после развития симптоматики соответственно, а кровь у м-ра Джарвиса взяли через 1 ч. Полученные в это время нормальные показатели не позволяют исключить у пациента диагноз инфаркта миокарда.
2. Концентрации сывороточного cTnI через 9 и 24 ч находятся на верхней границе нормы. В комбинации с типичными для ИБС клиническими симптомами это позволяет поставить диагноз инфаркта миокарда. Степень увеличения концентрации cTnI невелика, следовательно, повреждения миокарда минимальны. Это может быть микроинфаркт.
3. Сохранение уровня МВ-КФК в течение 24 ч в пределах нормы свидетельствует в пользу исключения инфаркта.
4. Да. На основании анализа cTnI можно утверждать, что м-р Джарвис все же перенес инфаркт миокарда в форме микроинфаркта. Эти результаты демонстрируют высокую чувствительность теста на cTnI в отношении некроза миокарда. В этом случае объем повреждения сердечной мышцы оказался недостаточным для увеличения уровня МВ-КФК в крови. Ишемия, которая вызвала минимальные в данном случае изменения тканей, оказалась, в свою очередь, недостаточной для того, чтобы вызвать на ЭКГ изменения, характерные для инфаркта миокарда.

Цитируемая литература

1. Melville M., Brown N., Gray D. & Young T. (1999) Outcome and use of health services four years after admission for acute myocardial infarction: case record and follow up study. *BMJ* **319**: 230–31.
2. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee (2000) Myocardial Infarction Redefined — A Consensus Document of the Joint European Society of Cardio-

logy/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol*. **36**: 959–969.
3. Dominici R., Infusino I. & Valente C. (2004) Plasma or serum samples: measurements of cardiac troponin T and of other analyses compared. *Clin. Chem. Lab. Med*. **42**: 945–951.
4. Fox K. (2004) Management of acute coronary syndrome: an update. *Heart* **90**: 698–706.
5. Roongsritong C., Warraich I. & Bradley C. (2004) Common causes of troponin elevations in the absence of acute myocardial infarction. *Chest* **125**: 1877–1884.

Дополнительная литература

Babin L. & Jaffe A. (2005) Troponin: the biomarker of choice for detection of cardiac injury. *CMAJ* **173**: 1191–1202.
French J. & White H. (2004) Implications of the new definition of myocardial infarction. *Heart* **90**: 99–106.

Глава 10. Определение функциональной активности щитовидной железы

Эта глава посвящена эндокринологии — разделу медицинской науки, который изучает органы или их части, отвечающие за продукцию и секрецию гормонов. Гормоны, или «биохимические гонцы», транспортируются кровью к отдаленным органам-мишеням, где проявляют свои разнообразные специфические эффекты. Щитовидная железа — эндокринный орган, который производит и секретирует тиреоидные гормоны тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3). Из всех эндокринных нарушений наиболее широко распространена патология щитовидной железы (страдает около 5% взрослого населения [1]), поэтому уровни тиреоидных гормонов определяются в клинических лабораториях чаще всего. В этой главе рассмотрены методы лабораторной диагностики и мониторинга заболеваний щитовидной железы.

НОРМАЛЬНАЯ АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ

Щитовидная железа

Щитовидная железа (рис. 10.1) весит около 20 г, имеет форму бабочки и расположена в области шеи. Две доли щитовидной железы, соединенные перешейком, локализуются по обе стороны трахеи сразу под гортанью. Увеличение щитовидной железы (зоб) — признак многих нарушений ее функции — можно обнаружить визуально как припухлость шеи или, по крайней мере, прощупать при физикальном обследовании.

Железа содержит два типа клеток, образующих гормоны. Основная их часть представляет собой так называемые фолликулярные клетки, секретирующие два тиреоидных гормона — Т3 и Т4. Между ними разбросаны парафолликулярные или

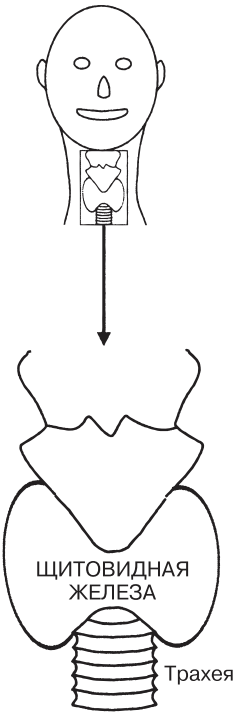


Рис. 10.1. Щитовидная железа

С-клетки, секретирующие кальцитонин — гормон, необходимый для нормального обмена кальция.

Функции тиреоидных гормонов Т3 и Т4

Тиреоидные гормоны доставляются кровью к каждой части организма и за некоторыми исключениями действуют на все ткани. Хотя Т3 более активен, оба гормона повышают скорость многих реакций клеточного метаболизма. Например, в присутствии тиреоидных гормонов усиливаются мобилизация и расщепление жиров, а также обмен углеводов и белков. Такое общее стимулирующее воздействие на обмен веществ означает, что тиреоидные гормоны необходимы для нормального роста и развития, включая половое созревание. Они оказывают влияние на работу сердца и центральной нервной системы. Концентрация тиреоидных гормонов в крови влияет на сердечный выброс. Умственное раз-

витие новорожденных зависит от синтеза тиреоидных гормонов в адекватных количествах, их дефицит в этот период может привести не только к нарушениям роста, но и к серьезному и необратимому умственному недоразвитию.

Продукция тиреоидных гормонов

Около 95% йода, содержащегося в организме, сконцентрировано в щитовидной железе. Этот микроэлемент, имеющийся в адекватных количествах в нормальной пище, всасывается из тонкого кишечника в кровь в форме йодида. В процессе, происходящем с поглощением энергии, происходит удаление йодида их крови и улавливание его фолликулярными клетками щитовидной железы, где он используется для синтеза тиреоидных гормонов: тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3). В фолликулярных клетках щитовидной железы йодид окисляется и начинается синтез гормона с присоединения окисленного йодида к аминокислоте тирозину — йодирование (рис. 10.2). Оба этих процесса (окисление и йодирование) катализируются ключевым ферментов тиреоидной пероксидазой (тиреопероксидаза — ТПО).

В результате присоединения йода (йодирования) образуются моно- и дийодтирозин. Две молекулы дийодтирозина объединяются, образуя Т4, а при соединении одной молекулы монойодтирозина с одной молекулой дийодтирозина формируется Т3. Оба гормона выделяются в кровь из фолликулярных клеток, хотя 80% циркулирующего Т3 образуется не в щитовидной железе, а в периферических тканях (печени и почках) путем ферментативного отщепления молекулы йода от Т4. Таким способом образуются две формы Т3: физиологически активный Т3 и физиологически неактивный реверсивный Т3 (rT3). Более 99% циркулирующих в крови Т3 и Т4 связаны со специфическими белками. В этой связанной форме они неактивны, а сохраняются в качестве резерва тиреоидных гормонов. Менее 0,05% от общего количества Т3 и Т4 находятся в крови в свободной форме и поэтому физиологически активны.

Регуляция образования тиреоидных гормонов

Для поддержания здоровья необходимо сохранять концентрации тиреоидных гормонов в нормальных пределах, поэтому их продукция и секреция в щитовидной железе находятся под строгим контролем. Этот контроль осуществляет гипофиз — эндо-

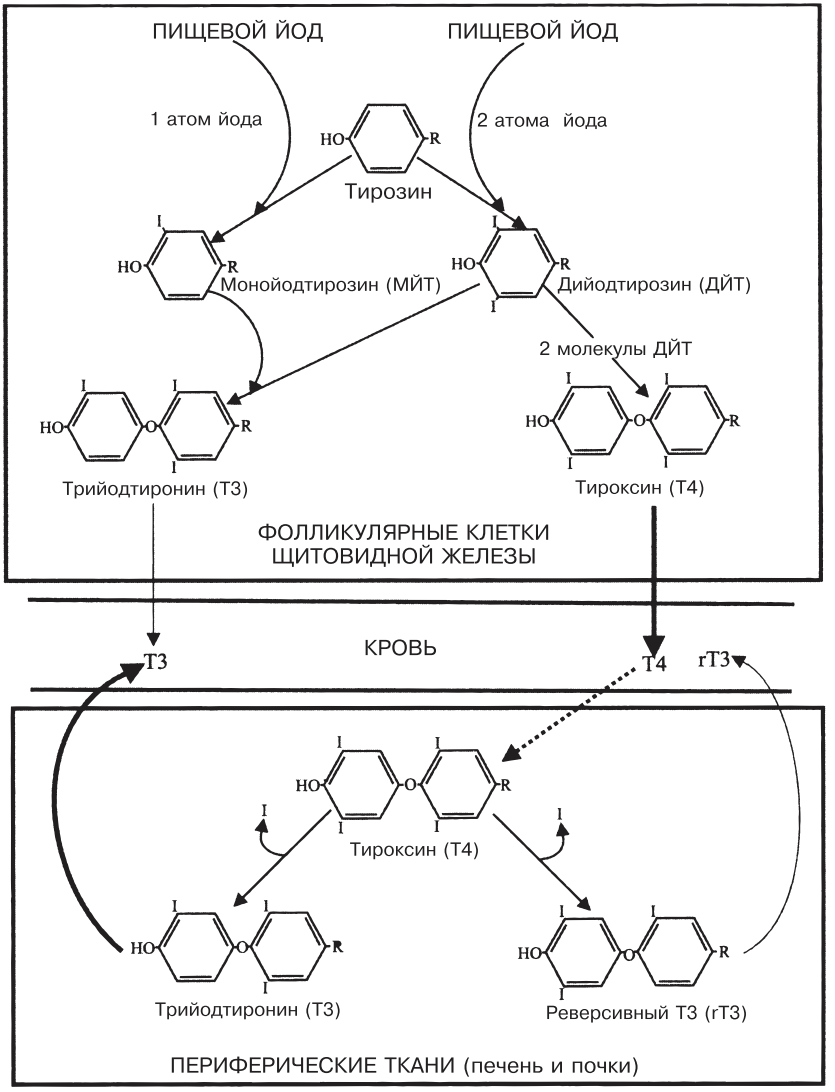


Рис. 10.2. Образование тиреоидных гормонов Т4 и Т3 и реверсивного Т3
R = CH_2CHNH_2COOH

кринная железа величиной с горошину, локализованная в основании головного мозга (рис. 10.3). Среди гормонов, образующихся в гипофизе, есть так называемый тиреоидстимулирующий, или тиреотропный, гормон (тиротропин, ТТГ). Как указывает

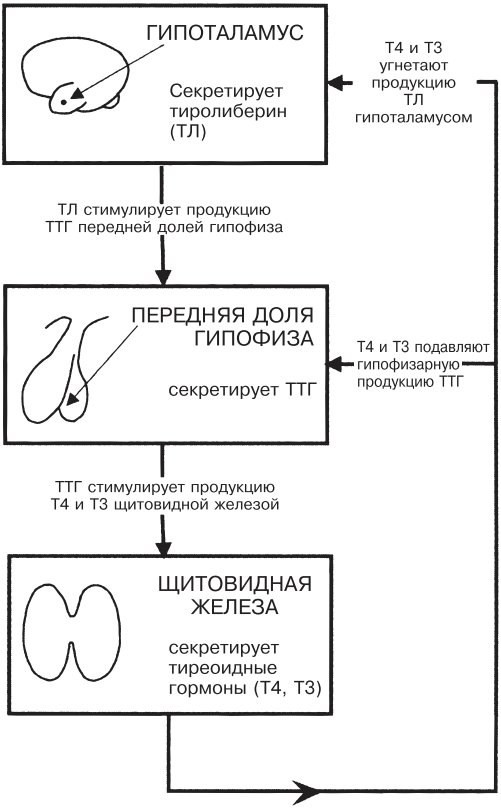

ГИПОТАЛАМУС
Секретирует тиролиберин (ТЛ)
Т4 и Т3 угнетают продукцию ТЛ гипоталамусом
ТЛ стимулирует продукцию ТТГ передней долей гипофиза
ПЕРЕДНЯЯ ДОЛЯ ГИПОФИЗА
секретирует ТТГ
Т4 и Т3 подавляют гипофизарную продукцию ТТГ
ТТГ стимулирует продукцию Т4 и Т3 щитовидной железой
ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА
секретирует тиреоидные гормоны (Т4, Т3)

Рис. 10.3. Контроль продукции тиреоидных гормонов (механизм отрицательной обратной связи)

его название, ТТГ стимулирует секрецию тиреоидных гормонов. Секреция ТТГ, в свою очередь, регулируется тиролиберином (ТЛ, тиреотропин-рилизинг-гормон), который образуется в гипоталамусе. Высвобождение ТТГ и ТЛ контролируется сывороточной концентрацией циркулирующих тиреоидных гормонов (Т3 и Т4). Как только их уровень падает, секреция ТЛ и ТТГ возрастает, стимулируя щитовидную железу к секреции тиреоидных гормонов. И наоборот, как только уровень тиреоидных гормонов в крови повышается, секреция ТЛ и ТТГ снижается и, следовательно, продукция тиреоидных гормонов уменьшается. Благодаря этому постоянному процессу отрицательной обратной связи, количество тиреоидных гормонов в крови поддерживается в нормальных границах.

Нормальная концентрация тиреоидных гормонов в крови зависит, таким образом:

- от адекватного количества в пище йода, необходимого для образования тиреоидных гормонов;
- нормально функционирующей щитовидной железы;
- адекватного количества ТТГ, а следовательно, нормально функционирующего гипофиза;
- адекватного количества ТЛ, а следовательно, нормально функционирующего гипоталамуса.

ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Подготовка пациента. Специальной подготовки не требуется.

Требования к образцу крови. Необходимо 5–10 мл венозной крови. Анализ проводят в плазме или сыворотке. Если используют плазму, кровь должна быть собрана в пробирку, содержащую антикоагулянт (обычно гепарин); если требуется сыворотка, кровь собирают в обычную пробирку, не содержащую добавок.

Информация, которую необходимо предоставить в сопроводительной карточке (направлении). Так как принимаемые лекарства и болезни других органов могут повлиять на интерпретацию результатов, важно сообщить в направлении на анализ о принимаемых больным препаратах и имеющихся у него сопутствующих заболеваниях. Помимо диагностики функциональных нарушений щитовидной железы, эти анализы используются для слежения за эффективностью терапии у пациентов с уже установленным диагнозом. В направлении важно отметить причину назначения анализа и дозу получаемого пациентом заместителя тироксина или антитиреоидного препарата.

В лаборатории. На первом этапе обследования пациентов, у которых подозревается патология щитовидной железы, используют два теста.

Тиреотропный гормон (ТТГ). Это определение сывороточной концентрации гипофизарного гормона ТТГ.

Свободный тироксин (FT4). Этот тест заключается в измерении концентрации свободного тироксина (биологически активная фракция общего тироксина, на связанная с белком) в сыворотке/плазме крови.

Иногда используют и третий тест.

Окончание на след. стр.

Окончание

Свободный трийодтиронин (FT3). В данном случае в сыворотке/плазме определяют биологически активную фракцию (не связанную с белком) общего трийодтиронина.

До того как были разработаны высокоэффективные лабораторные методы определения минимальных (пикомолярных) концентраций свободных тиреоидных гормонов в крови, единственным методом оценки функции щитовидной железы было измерение концентрации общего (свободный + связанный с белком) Т4 (ТТ4) и общего Т3 (ТТ3). Хотя технически это несложно, эти анализы менее точно определяют функциональную активность железы, поскольку их результаты зависят от концентрации тиреоидсвязывающего белка (ТСБ) в плазме, которая варьирует и у здоровых людей, и у больных. Концентрация ТСБ не влияет на результаты измерения уровней свободных гормонов, что облегчает интерпретацию результатов. В большинстве лабораторий измеряют не только содержание FT4 и FT3, но и используют старые тесты (измерение концентраций ТТ4 и ТТ3), однако эта глава в основном посвящена обсуждению более современных тестов — определению свободных фракций гормонов.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Референтные значения

ТТГ — 0,3–4,5 мМЕ/л
FT4 — 9–26 пмоль/л
FT3 — 3,0–9,0 пмоль/л
ТТ4 — 60–150 нмоль/л
ТТ3 — 1,1–2,6 нмоль/л

ТЕРМИНЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ИНТЕРПРЕТАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ:

- Эутиреоидизм (эутиреоз) — нормальная активность щитовидной железы.
- Гипертиреоидизм (гипертиреоз) — повышенная активность щитовидной железы.
- Гипотиреоидизм (гипотиреоз) — пониженная активность щитовидной железы.
- Зоб — увеличение щитовидной железы. В зависимости от причины зоб может быть признаком эутиреоза, гипертиреоза или гипотиреоза.
- Тиреотоксикоз — клинический синдром, который возникает при гипертиреозе, часто используют как синоним гипертиреоза.
- Микседема — клинический синдром, который возникает при тяжелом гипотиреозе.

Причины нарушений функции щитовидной железы

Повышенная активность щитовидной железы с увеличением продукции тиреоидных гормонов называется гипертиреозом. В большинстве случаев это следствие заболевания самой щитовидной железы — первичный гипертиреоз. Очень редко гипертиреоз возникает вследствие гиперстимуляции нормально функционирующей щитовидной железы из-за аномально высокой секреции ТТГ патологически измененным гипофизом — вторичный (центральный) гипертиреоз.

Точно так же сниженная активность щитовидной железы (гипотиреоз) чаще возникает при заболевании самой железы (первичный гипотиреоз), но может быть и результатом снижения продукции ТТГ гипофизом (вторичный, или центральный, гипотиреоз).

Первичный гипертиреоз

Наиболее распространенная причина (80% случаев) первичного гипертиреоза — болезнь Грейвса. Это аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, поражающее 1–2% взрослой популяции и значительно более распространенное среди женщин [2]. Пациенты с только что поставленным диагнозом часто сообщают о наличии заболевания в семейном анамнезе, что, вероятно, свидетельствует о наследственной предрасположенности к развитию болезни Грейвса. Щитовидная железа при болезни Грейвса диффузно увеличена (диффузный зоб) и гиперактивна, что проявляется повышенной продукцией тиреоидных гормонов. Причиной такой высокой активности является образование иммунной системой аномальных антител, которые действуют так же как ТТГ, стимулируя щитовидную железу. Однако в отличие от ТТГ образование и действие антител продолжается, несмотря на подъем уровня тиреоидных гормонов.

Три другие, менее распространенные, причины — это токсическая аденома, многоузловой токсический зоб и подострый тиреоидит — в сумме составляют 20% случаев первичного гипертиреоза. Для токсической аденомы характерно наличие одного аномального узла в щитовидной железе, которое автономно секретирует тиреоидные гормоны, а при многоузловом токсическом зобе у больного обнаруживается множество гиперфункциональных узлов. Причиной гипертиреоза при подостром тиреоидите является выход тиреоидных гормонов из вос-

Таблица 10.1. **Главные признаки и симптомы первичного гипертиреоза**

Избыток тиреоидных гормонов вызывает усиление общего метаболизма, что проявляется следующими признаками и симптомами:
Потеря веса
Повышение аппетита
Непереносимость жары
Повышение потоотделения (теплая влажная кожа)
Учащение сердечных сокращений (тахикардия)
Сердцебиение
Диарея
Нервозность
Тревожность
Невозможность сконцентрироваться
Легкое дрожание рук
«Выпученные» глаза (экзофтальм)
Нарушения менструального цикла

паленных фолликулярных клеток. Этот самоограничивающийся процесс сопровождается характерной болезненностью и слабостью и провоцируется вирусной инфекцией.

Обычно гипертиреоидная фаза сменяется гипотиреоидной, а выздоровление может длиться много месяцев.

Из лекарств гипертиреоз чаще всего вызывает амиодарон. Но какова бы ни была причина болезни, первичный гипертиреоз характеризуется увеличением концентрации тиреоидных гормонов в крови, и это находит выражение во множестве разнообразных объективных признаков и симптомов (табл. 10.1), что подтверждает важное значение гормонов щитовидной железы для организма в целом.

Так как увеличение продукции тиреоидных гормонов ограничивает секрецию ТТГ гипофизом (рис. 10.3), отличительной чертой гипертиреоза является снижение уровня ТТГ в сыворотке/плазме. Измерение этого показателя — наиболее важный биохимический тест для оценки состояния больных с первичным гипертиреозом, потому что, как правило, диагноз можно исключить, если содержание ТТГ в норме.

При первичном гипертиреозе любой этиологии можно ожидать следующие результаты анализов:

- концентрация ТТГ в плазме/сыворотке всегда снижена (в тяжелых случаях часто не определяется);
- увеличение концентрации FT4 и FT3 в сыворотке;
- иногда при нормальном значении FT4 увеличен только показатель FT3 (Т3-тиреотоксикоз).

Вторичный (центральный) гипертиреоз

Это очень редкое состояние, при котором избыток продукции тиреоидных гормонов вызван неконтролируемой секрецией ТТГ вследствие заболевания (гиперактивности) гипофиза. Например, аномально высокое количество ТТГ секретируют опухоли гипофиза. В этих редких случаях щитовидная железа нормально реагирует на аномальную стимуляцию. Типичные результаты анализов при вторичном гипертиреозе следующие:

- повышенная концентрация ТТГ в плазме/сыворотке;
- повышенная концентрация FT4 и FT3 в сыворотке.

Субклинический (мягкий) первичный гипертиреоз

Иногда при снижении концентрации ТТГ в плазме (индикатор первичного гипертиреоза) наблюдается нормальное или слегка повышенное содержание FT4 и FT3 в плазме (что характерно для эутиреоза). Это означает, что повышения продукции тиреоидных гормонов достаточно для того, чтобы частично подавить синтез ТТГ, но не до такой степени, чтобы концентрации тиреоидных гормонов вышли за пределы референтных значений (обычно они находятся на верхней границе нормы). Как правило, такой гормональный статус не вызывает клинических признаков заболевания, поскольку концентрации тиреоидных гормонов не повышены, и потому состояние больных называется субклиническим (мягким) гипертиреозом. Однако это уже нельзя назвать нормой, это, скорее, переходное состояние от здоровью к гипертиреозу. У таких пациентов повышен риск развития гипертиреоза (болезнь Грейвса в отдаленном периоде), значит, им необходимо оценивать функцию щитовидной железы каждые 6–12 мес. Кроме того, очевидно, что субклинический гипертиреоз является фактором риска развития фибрилляции предсердий у пожилых людей [3] и остеопороза у женщин в постменопаузе [4]. Итак, при субклиническом гипертиреозе обычно:

- повышена концентрация ТТГ в сыворотке/плазме;
- нормальная концентрация FT4 и FT3 в сыворотке/плазме.

Первичный гипотиреоз

Первичным гипотиреозом страдает примерно 2–3% взрослого населения. Это состояние больше распространено среди женщин: считают, что у 1 из 10 женщин старше 45 лет имеется гипотиреоз, выраженный в большей или меньшей степени [5]. В большинстве случаев гипотиреоз — это результат медленно прогрессирующей аутоиммунной деструкции ткани щитовидной железы. Различают две основные формы первичного гипотиреоза: атрофический аутоиммунный тиреоидит и узловой аутоиммунный тиреоидит (другое название — тиреоидит Хащимото). В первом случае железа уменьшается в размерах и теряет функциональную активность, во втором железа увеличивает (зоб), но при этом ее функция нарушается. В обоих случаях у больных в сыворотке крови обнаруживаются деструктивные аутиантитела и происходит инфильтрация щитовидной железы клетками, участвующими в воспалительных реакциях. Их можно считать разными стадиями одного патологического процесса, в котором атрофия железы происходит на последних этапах заболевания.

Лечение первичного гипертиреоза связано в дальнейшем с повышенным риском развития гипотиреоза, так как при этом часто применяют разрушение ткани щитовидной железы путем операции или введения радиоактивного йода. Таким образом, это вторая наиболее частая причина возникновения первичного гипотиреоза.

Вызывать гипотиреоз могут некоторые лекарства, особенно литий (гл. 14).

Примерно 1 из 3500–4000 младенцев рождается с дефицитом тиреоидных гормонов (врожденный гипотиреоз), что обычно вызвано отсутствием или недоразвитием щитовидной железы. Без заместительной терапии гормонами в первые несколько недель жизни врожденный гипотиреоз ведет к тяжелым нарушениям роста и отставанию в умственном развитии (кретинизм). Это часть теста Гатри, который знают медсестры, работающие с новорожденными, и акушеры.

В некоторых районах основной причиной гипотиреоза является дефицит йода в пище.

Независимо от причины первичный гипотиреоз проявляется снижением продукции тиреоидных гормонов и симптоматикой, которая развивается вследствие этого дефицита (табл. 10.2). Нормальный ответ гипофиза на снижение продукции тиреоид-

Таблица 10.2. **Главные признаки и симптомы первичного гипотиреоза**

Дефицит тиреоидных гормонов вызывает замедление общего метаболизма, что проявляется следующими признаками и симптомами:
Увеличение веса
Одутловатость лица, особенно под глазами
Снижение аппетита
Непереносимость холода
Сухость кожи, сухие «безжизненные» волосы
Редкие сердечные сокращения (брадикардия)
Запоры
Сонливость
Депрессия
Замедление умственной деятельности
Охриплость голоса

ных гормонов — повышение продукции ТТГ. Повышенная концентрация ТТГ в крови — самый важный диагностический признак первичного гипотиреоза. Действительно, на ранних стадиях болезни эта усиленная гипофизарная стимуляция может быть достаточной для поддержания в крови уровня тиреоидных гормонов, по крайней мере, на нижней границе нормы.

Результаты анализов, которых можно ожидать при первичном гипотиреозе, следующие:

- концентрация ТТГ в сыворотке/плазме всегда повышена (обычно > 10 мМЕ/л);
- концентрация Т4 в сыворотке/плазме снижена (может быть на нижней границы нормы на ранних стадиях болезни).

Вторичный (центральный) гипотиреоз

Имеется несколько очень редких форм гипотиреоза, которые не являются результатом заболевания самой щитовидной железы, а возникают из-за отсутствия ее адекватной стимуляции вследствие дефицита ТТГ. Это происходит из-за повреждения или болезни гипофиза. Повреждение гипоталамуса имеет тот же эффект. Результаты анализов крови, которые можно ожидать независимо от причины вторичного гипотиреоза, следующие:

- концентрация ТТГ в сыворотке/плазме снижена;
- концентрация FT4 в сыворотке/плазме снижена.

Субклинический гипотиреоз

Относительно часто увеличение концентрации ТТГ в сыворотке крови (индикатор первичного гипотериоза) ассоциируется с нормальными значениями FT4 (что характерно для эутиреоза). Это означает, что хотя щитовидная железа секретирует достаточно тиреоидных гормонов для поддержания их уровня в нормальных пределах, но этого оказывается мало для ингибирования секреции ТТГ до нормального уровня. Поэтому, несмотря на нормальную концентрацию тиреоидных гормонов, их синтез снижен. Поскольку такое состояние обычно не сопровождается клинической симптоматикой, его называют субклиническим (мягким) гипотиреозом. Это промежуточная стадия между нормой и гипотиреозом. У таких больных увеличен риск развития гипотиреоза в будущем, особенно если концентрация ТТГ > 10 мМЕ/л, поэтому им необходимо ежегодно проводить обследование щитовидной железы.

Влияние нетиреоидных заболеваний на показатели ТТГ, FT4 и FT3

Как правило, лабораторная диагностика гипотиреоза независимо от степени его выраженности не является серьезной проблемой, если пациент здоров во всех других отношениях. Но это достаточно сложно сделать, если у пациента имеется какое-либо острое недомогание. В таком случае говорят об эутиреоидном патологическом синдроме (синдром псевдодисфункции щитовидной железы при соматической патологии), при котором показатели ТТГ, FT4 и FT3 временно выходят за нормальные границы. Щитовидная железа у этих больных в целом функционирует нормально, но острое заболевание влияет на показатели ее функциональной активности. Эутиреоидный патологический синдром отражает защитный, адаптивный ответ организма на острое состояние или, возможно, патологическое его следствие. В любом случае основная проблема в клинической практике заключается в том, что очень трудно отличить эутиреоидный патологический синдром от истинного заболевания щитовидной железы.

Круг острых заболеваний, который могут вызывать эутиреоидный патологический синдром, весьма широк и включает острые инфекции (особенно сепсис), миокардиальные инфекции, злокачественные процессы, тяжелые травмы (в том числе

хирургические) и многие другие состояния. Обычно этот синдром развивается у пациентов отделений интенсивной терапии.

Если состояние очень тяжелое, то могут изменяться все три тиреоидных показателя (прежде всего снижается уровень FT3). Концентрация FT4 может быть нормальной, сниженной или повышенной. Уровень ТТГ, как правило, не выходит за пределы нормы, но он также может быть увеличен или снижен — в зависимости от стадии заболевания (острая фаза или выздоровление).

Во время острого заболевания особенно трудно диагностировать субклинические формы поражений щитовидной железы. Единственный способ подтвердить или исключить предполагаемый диагноз — сделать повторные анализы после разрешения острого соматического заболевания.

Обзор изменений результатов функциональных тестов при заболеваниях щитовидной железы и при нетиреоидных заболеваниях содержится в табл. 10.3.

МОНИТОРИНГ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Анализы, описанные выше, используют не только для диагностики заболеваний щитовидной железы, но и для проверки эффективности лечения у пациентов с уже установленным диагнозом.

Лечение гипертиреоза

Существует три возможных способа лечения больных гипертиреозом. Большинство пациентов получает антитиреоидные препараты. В Великобритании чаще всего используют препарат карбимазол, который подавляет продукцию тиреоидных гормонов. Обычно ежедневный прием карбимазола в течение 12–18 мес. излечивает около половины пациентов. У тех, кому лекарственная терапия не показана или является безуспешной, применяют лечение радиоактивным йодом. Как и весь йод, поступающий в организм, радиоактивный йод концентрируется в щитовидной железе. Здесь радиоактивность разрушает ее ткань. Третий способ лечения — хирургическое удаление тканей щитовидной железы (частичная тиреоидэктомия).

Целью терапии является снижение уровня тиреоидных гормонов до нормального (биохимический эутиреоз) и ликвидация, таким образом, симптоматики заболевания, т. е. дости-

Таблица 10.3. **Обзор типичных изменений функциональных тестов при заболеваниях щитовидной железы и нетиреоидных болезнях**

	FT4	T3	TTГ
Заболевания щитовидной железы *Первичный гипертиреоз (тиреотоксикоз)* Частые причины: болезнь Грейвса Редкие причины: болезнь Плюммера (единичный токсический узел); токсический многоузловой зоб, подострый тиреоидит	Повышен (иногда нормальный)	Повышен	Заметно снижен (может не обнаруживаться)
Первичный гипотиреоз Частые причины: болезнь Хашимото, лечение гипертиреоза Редкие причины: врожденные заболевания, дефицит йода (в некоторых районах мира часто)	Снижен (может быть на нижней границе нормы на ранних стадиях или при легкой степени болезни)	Снижен (иногда нормальный)	Заметно повышен
Нетиреоидные болезни *Вторичный гипертиреоз (редок)* Причина: гиперактивность гипофиза или гипоталамуса	Повышен	Повышен	Повышен
Вторичный гипотиреоз (редок) Причина: сниженная активность гипофиза или гипоталамуса	Снижен	Снижен	Снижен
Эутиреоидный патологический синдром Может быть признаком любого острого или тяжелого заболевания, например рака, болезней печени, почечной недостаточности, обширной травмы или операции, обширных ожогов, тяжелой инфекции или голодания	Нормальный (в особо тяжелых случаях может быть снижен)	Снижен	Нормальный (во время выздоровления может быть временно снижен)

Примечание. Применение многих лекарств изменяет результаты анализов. Это оральные контрацептивы, кортикостероиды, пропранолол, карбамазепин, фенитоин, литий и амиодарон.

жение состояния клинического эутиреоза. Все виды терапии несут риск передозировки, которая вызывает гипотиреоз, так что мониторинг уровня гормонов во время и после лечения — это необходимая часть наблюдения за пациентами, которые лечились по поводу гипертиреоза. Доза антитиреоидных препаратов подбирается в первом приближении по результатам определения сывороточной концентрации FT4. Концентрация ТТГ в сыворотке часто остается сниженной в течение месяца или двух после начала лечения, но затем возвращается к норме. Так как есть риск развития гипотиреоза в отдаленном периоде или возобновления гипертиреоза, для всех пациентов необходима, по крайней мере, ежегодная проверка уровня тиреоидных гормонов (FT4 и ТТГ).

Лечение первичного гипотиреоза

Единственный способ лечения первичного гипотиреоидизма — заместительная терапия таблетками тироксина, которые принимают ежедневно, обычно всю жизнь. Целью является снижение уровня тиреоидных гормонов (Т4 и Т3) до нормального. Это уменьшает аномально высокий уровень секреции ТТГ и ликвидирует симптоматику. Доза, необходимая для того, чтобы достигнуть состояния биохимического и клинического эутиреоза, варьируется и может быть подобрана путем постепенного ее повышения с четырех—шестинедельными интервалами, учитывая результаты определения ТТГ в сыворотке крови. Цель терапии — достичь нормальных значений концентрации ТТГ. Если доза слишком низкая, симптомы гипотиреоза остаются, если слишком высокая, уровни Т3 и Т4 превышают норму, уровень ТТГ падает ниже нормального и у пациента развивается симптоматика гипертиреоза. Как только определена поддерживающая доза, при которой достигается состояние биохимического и клинического эутиреоза, она остается постоянной в течение жизни, и требуется только ежегодно проверять уровень гормонов в крови.

История болезни 9

Миссис Холлингсворт, 35-летняя воспитательница детского сада, в последние пять лет посещала участкового врача только во время двух нормально протекавших беременностей и для ежегодных профилактических осмотров. Теперь она пришла с жалобами на чувство постоянной усталости и слабости, которое продол-

жается в течение нескольких месяцев, несмотря на то что она стала менее активной на работе и спит больше, чем обычно. Она рассказала доктору, что предполагает у себя наличие анемии из-за обильных менструальных кровотечений в последние несколько месяцев. Доктор обратил внимание на то, что эта прежде всегда оживленная женщина выглядит необычно угнетенной. Отвечая на вопросы, она сказала, что чувствовала подавленность, но объясняла это усталостью и надеялась, что «несколько таблеток железа» приведут все в порядок. Она также сообщила, что расстроена из-за увеличения массы тела, несмотря на то что ест меньше, чем обычно. Она почувствовала, что теряет аппетит. Увеличение массы тела было подтверждено сравнением ее нынешнего веса с тем, который был зарегистрирован раньше при профилактических осмотрах. Хотя клинических признаков анемии не было, доктор назначил анализ крови на анемию, но взял кровь и для определения функциональной активности щитовидной железы.

Общий анализ крови не выявил отклонений от нормы, что исключило анемию как причину слабости.

Результаты анализов функциональной активности щитовидной железы были следующие:

FT4 — 8,0 пмоль/л;
ТТГ — 26 мМЕ/л.

1. Какие симптомы заставили врача назначить проверку функциональной активности щитовидной железы?
2. Нормальны ли результаты анализов?
3. О чем говорят эти результаты?

Обсуждение истории болезни

1. Как и предполагал участковый врач после клинического осмотра, миссис Холлингсворт не страдает анемией, поэтому должно быть другое объяснение ее слабости и усталости. Усталость, депрессия, избыточные менструальные кровотечения и увеличение массы тела без повышения количества принимаемой пищи могут быть результатом дефицита тиреоидных гормонов, то есть гипотиреоза. Такое состояние часто встречается у женщин среднего возраста. Вид и тяжесть симптомов у пациентов с гипотиреозом широко варьируются, поэтому отсутствие других клинических признаков гипотиреоза не исключает диагноза.

2. Нет. Показатель FT4 уменьшен, концентрация ТТГ увеличена.
3. Результаты анализа подтверждают диагноз первичного гипотиреоза (табл. 10.3). Щитовидная железа миссис Холлингсворт производит недостаточно тиреоидных гормонов, несмотря на повышенную секрецию ТТГ гипофизом, и можно ожидать, что заместительная терапия тиреоидными гормонами даст эффект (если, конечно, повторный анализ подтвердит выявленные изменения функции щитовидной железы).

Цитируемая литература

1. Clark J. (1993) Thyroid disease. *The Practitioner* **237:** 264–68.
2. Vanderpump M., Tunbridge W. *et al*. (1995) The incidence of thyroid disease in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham survey. *Clin. Endocrinol*. **43:** 55–68.
3. Swain C., Geller A. *et al*. (1994) Low serum thyrotropin concentrations as risk factor for atrial fibrillation in older persons. *New Eng. J. Med*. **331:** 1249–1252.
4. Schneider D., Barrett-Connor E. & Morton D. (1994) Thyroid hormone use and bone mineral density in eldery women. Effects of oestrogen. *JAMA* **271:** 1245–1249.
5. Clark J. (1995) Current management of thyroid disease. *Prescriber* 5 May, 31–38.

Дополнительная литература

Tews M., Shan S. & Gossain V. (2005) Hypothyroidism: mimicker of common complaints. *Emerg. Med. Clin. North Am*. **23:** 649–667.
Reid J. & Wheeler S. (2005) Hyperthyroidism: diagnosis and treatment. *Am. Fam. Physician* **72:** 623–630.
Topliss D. & Eastman C. (2004) Diagnosis and management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Med. J. Aust*. **180:** 186–193.
Umpierrez G. (2002) Euthyroid sick syndrome. *South Med*. **95:** 506–513.
Guidelines Development Group (2006) UK Guidelines for the use of thyroid function tests. Available at: www.acb.org.uk/docs/TFTguidelinefinal.pdf.

Глава 11. **Функциональные печеночные пробы**

Эта глава посвящена определению пяти веществ, находящихся в плазме крови. Хотя они различаются структурно и функционально, мы рассматриваем их вместе, потому что обычно их определяют вместе в рамках диагностики патологии печени и называют функциональными печеночными пробами (ФПП). Основная цель использования ФПП — выявление пациентов с заболеваниями печени и билиарного тракта. Один или несколько из этих показателей могут оставаться нормальными, в зависимости от того, каким именно заболеванием печени или желчевыводящих путей страдает пациент, но крайне маловероятно, что все они будут нормальными у пациента с такой патологией. Таким образом, комбинация пяти печеночных функциональных проб позволяет более надежно выявить заболевание печени, чем каждый анализ в отдельности. Ни один из этих пяти анализов не является специфичным для заболеваний печени, существует много других болезней, при которых они могут отклоняться от нормы.

НОРМАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Печень

Печень — самый большой орган нашего тела, весящий около 2 кг. Она расположена в правом подреберье и защищена нижней частью грудной клетки (рис. 11.1 *а*). Более узкая, левая доля печени пальпируется у края реберной дуги и проходит над желудком. Цвет органа красно-коричневый вследствие обильного кровоснабжения. Каждую минуту печень получает около 30% крови от общего сердечного выброса из двух источников: воротной вены и печеночной артерии. Вещества, образовавшиеся в результате переваривания пищи в желудочно-кишечном тракте,

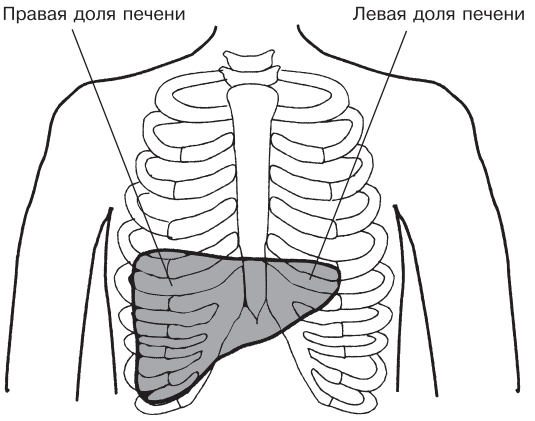


Рис. 11.1 *а*. Локализация печени

поступают в печень с кровью через воротную вену, а кровь, содержащая кислород, — через печеночную артерию. Кровь покидает печень через печеночные вены, впадающие в нижнюю полую вену, и возвращается в сердце (рис. 11.1 *б*).

Сложную деятельность печени в организме человека можно охарактеризовать, перечислив три ее основные взаимосвязанные функции:

- метаболическую,
- синтетическую,
- экскреторную.

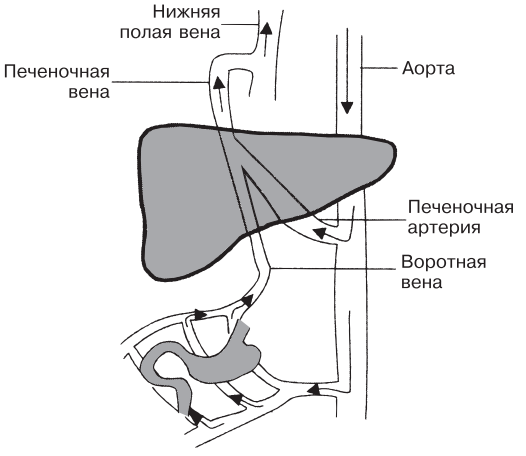


Рис. 11.1 *б*. Печеночная циркуляция

Клетки печени, гепатоциты, играют центральную роль в метаболизме пищевых углеводов, белков и жиров, вот почему продукты их переваривания поступают в печень по воротной вене. Большие количества глюкозы, происходящей из углеводов, поступающих в организм с пищей, хранятся в гепатоцитах в виде гликогена, пока в них не возникает потребность. Эти запасы гликогена мобилизуются между приемами пищи, когда поступление глюкозы недостаточно. Во время голодания, когда запасы гликогена истощены, печень способна превращать аминокислоты белков, поступивших с пищей, и собственных белков организма в глюкозу. Благодаря этим механизмам печень играет важную роль в регулировании концентрации глюкозы в крови.

Аминокислоты пищи в печени утилизируются в процессе синтеза различных белков, в частности альбумина, поступающих в кровь. Жизненно важный процесс свертывания крови зависит от печеночного синтеза специфических белков — так называемых факторов свертывания. Мочевина, конечный продукт метаболизма аминокислот, синтезируется в печени, а затем переносится кровью в почки, откуда выделяется с мочой. Печень играет главную роль в метаболизме пищевых жиров (липидов) благодаря синтезу липопротеинов, необходимых для транспорта жиров, в том числе холестерина и триглицеридов. Синтез желчных кислот из холестерина — еще один пример участия печени в метаболизме липидов, демонстрирующий в то же время экскреторную функцию этого органа.

Образование желчи, билиарный тракт

В печени образуется желчь — водянистая желто-зеленая жидкость с щелочной реакцией, состоящая преимущественно из желчных кислот, синтезируемых из холестерина. Желчные кислоты требуются для всасывания пищевых липидов, и для выполнения этой функции они должны попасть в составе желчи в тонкий кишечник. Желчь участвует также в экскреции лекарственных веществ и побочных продуктов метаболизма, которые не могут выводиться из организма с мочой. Таким образом, продукция желчи необходима для осуществления печенью экскреторной функции.

Желчь синтезируется в гепатоцитах и секретируется из них по системе микротрубочек, называемых желчными канальцами, которые объединяются в более крупные внутрипеченочные

желчные протоки. Эти протоки, в свою очередь, образуют еще более крупные протоки, выводящие желчь за пределы печени (внепеченочные). Уже вне печени правый и левый желчные (печеночные) протоки соединяются в общий желчный проток, впадающий в двенадцатиперстную кишку. Панкреатический проток, по которому в кишечник поступает пищеварительный сок, объединяется с общим желчным протоком в нескольких сантиметрах от впадения последнего в двенадцатиперстную кишку, так что желчь и пищеварительный сок поджелудочной железы поступают в кишечник вместе.

Синтез желчи в печени идет постоянно (ежедневно образуется около 500 мл). Между приемами пищи, когда нет необходимости в переваривании, поступление желчи (и панкреатического сока) блокируется с помощью закрытия сфинктера Одди, расположенного в месте впадения общего желчного протока в двенадцатиперстную кишку. Когда сфинктер закрыт, желчь накапливается в желчном пузыре, который связан с общим желчным протоком через пузырный проток. При переваривании пищи сфинктер открывается и желчь начинает поступать из желчного пузыря через пузырный и общий желчный протоки в дуоденальный просвет. Билиарный тракт представляет собой систему, собирающую желчь из гепатоцитов и поставляющую ее к месту действия — в двенадцатиперстную кишку. Он состоит из мелких внутрипеченочных протоков, более крупных внепеченочных протоков, желчного пузыря, общего желчного протока и сфинктера Одди.

Хотя основным компонентом желчи являются желчные кислоты, но в ее составе обнаруживаются и некоторые другие вещества. Желчь — это жидкость со сложным химическим составом, содержащая разные метаболиты, которые в дальнейшем выводятся с фекалиями. Важное место среди них занимает билирубин — побочный продукт распада гемоглобина.

Билирубин

Многие пациенты, страдающие болезнями печени, имеют желтую окраску кожи и слизистых оболочек, раньше всего заметную на конъюнктивах глаз. Этот клинический признак называется желтухой, которая, как станет ясно в дальнейшем, наблюдается не только при заболеваниях печени. Желтуха возникает из-за аномально высокой концентрации в крови желтого пигмента билирубина.

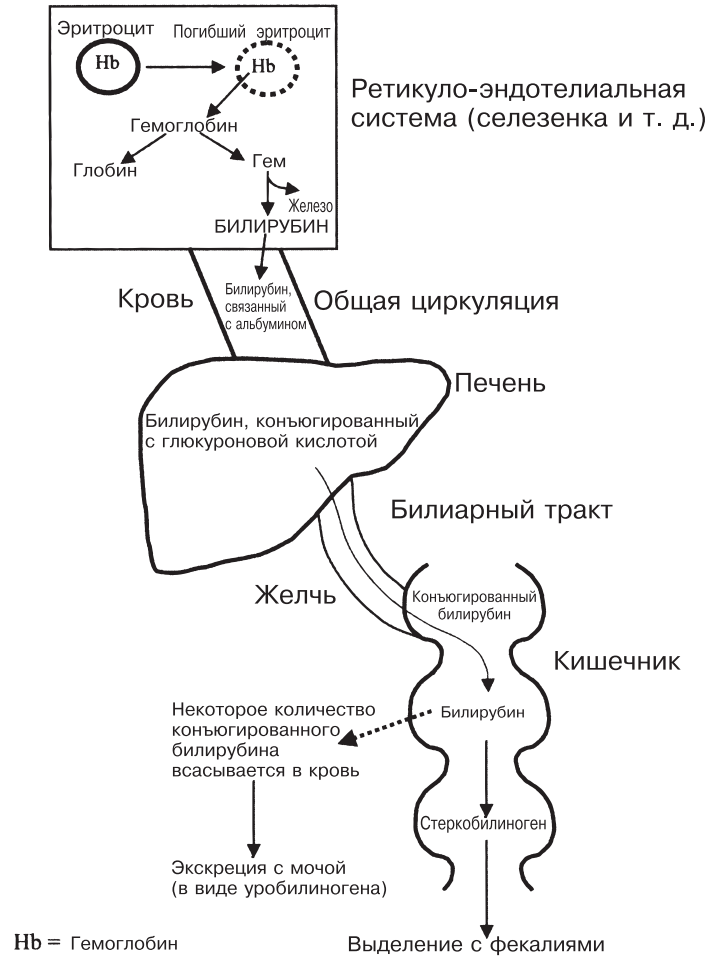


Рис. 11.2. Образование и выведение билирубина

Основная часть из 250–300 мг билирубина, образующегося ежедневно у здоровых людей, является продуктом катаболизма гемоглобина — белка эритроцитов, транспортирующего кислород (рис. 11.2). В конце своего 120-дневного существования эритроциты удаляются из общей циркуляции селезенкой и другими отделами ретикулоэндотелиальной системы (РЭС). Она наряду с другими компонентами включает специализированные клетки печени (клетки Купфера), которые тоже участвуют в удалении эритроцитов. В РЭС гемоглобин, высвободив-

шийся из отживающих эритроцитов, расщепляется на составные части: гем и глобин. Гем превращается в билирубин, который затем прочно связывается с альбумином и транспортируется с кровью к печени для экскреции в составе желчи. Перед поступлением в клетки печени билирубин высвобождается из комплекса с альбумином. Поскольку билирубин не растворяется в воде, для его выведения с желчью он должен сначала стать водорастворимым. Это происходит в гепатоцитах в процессе конъюгации с глюкуроновой кислотой. Образующийся конъюгированный билирубин секретируется из гепатоцитов в желчные канальцы и с желчью попадает из печени в двенадцатиперстную кишку. Под действием нормальной микрофлоры кишечника там происходит деконъюгация комплексов билирубин–глюкуроновая кислота, а затем — превращение билирубина в коричневый пигмент, называемый стеркобилиногеном, который затем метаболизируется до стеркобилина. Эти конечные продукты распада билирубина практически полностью выводятся из организма с фекалиями. Незначительная часть стеркобилиногена при прохождении через кишечник реабсорбируется в кровь. Далее основная часть всосавшегося вновь стеркобилиногена повторно попадает в печень и кишечник, но в небольших количествах экскретируется с мочой в виде уробилиногена.

Альбумин

Плазма крови содержит смесь многих белков, каждый из которых выполняет свою функцию. Среди них можно выделить белки, необходимые для борьбы с инфекцией (иммуноглобулины, или антитела), ферменты, факторы свертывания крови, специфические транспортные белки и другие. Альбумин является белком, который представлен в плазме в наибольшем количестве, составляя около 40–60% от общего количества плазменных белков. По сравнению с другими белками плазмы его чаще всего определяют в клинических лабораториях.

Как большинство других белков, находящихся в плазме, альбумин синтезируется в печени из аминокислот. Он выполняет две главные функции. Первая из них — транспортная. Многие нерастворимые в воде вещества могут транспортироваться кровью только будучи связанными со специфическими белками. Альбумин является одним из таких белков и необходим для транспорта билирубина и свободных жирных кислот. Примерно половина кальция, находящегося в плазме, связана

с альбумином и переносится им в физиологически неактивной форме, так же как и многие лекарства.

Другая важная функция альбумина — поддержание объема циркулирующей плазмы. Присутствуя в плазме в больших количествах, альбумин вносит самый значительный вклад в поддержание ее осмотического давления. Осмотическое давление препятствует тенденции жидкости вытекать из капилляров в окружающие интерстициальные пространства, что обусловлено давлением крови внутри сосудов. Отек (который внешне выглядит как припухлость) — термин, используемый для описания избыточного накопления жидкости в интерстициальном пространстве. Это происходит, например, если концентрация альбумина в плазме, а следовательно, и осмотическое давление падает ниже нормы.

Внутривенное введение раствора альбумина может быть назначено для восстановления объема плазмы пациентам с обширной травмой, ожогами или клиническим шоком.

Гамма-глутамилтрансфераза, аланинаминотрансфераза и щелочная фосфатаза

ГГТ, АлАТ и ЩФ являются ферментами. Они находятся в клетках печени и билиарного тракта, где каждый работает как катализатор специфических метаболических реакций. Они не функционируют в плазме крови, а то минимальное количество, которое там определяется в норме (по сравнению с содержанием внутри клеток), попадает туда при физиологическом течении клеточного цикла. При запрограммированной гибели клеток их содержимое попадает в плазму. Активная гибель множества гепатоцитов или клеток билиарного тракта приводит к попаданию этих внутриклеточных ферментов в кровь и, соответственно, увеличению их уровня.

Если бы источником этих ферментов была только печень, повышение их уровня всегда указывало бы на повреждение печеночных клеток. В действительности, хотя ГГТ, АлАТ и ЩФ часто называют печеночными ферментами, они присутствуют и в других тканях, и повреждение этих тканей (или заболевание, затрагивающее их) тоже может быть связано с высокой сывороточной концентрацией ГГТ, АлАТ и ЩФ. Наиболее значительный внепеченочный источник ГГТ — поджелудочная железа. Аланинаминотрансфераза, помимо печени, присутствует в почках, миокарде и скелетных мышцах, хотя и в меньшей

концентрации. Щелочная фосфатаза локализуется также в костях, тканях кишечника и в плаценте.

ЛАБОРАТОРНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФУНКЦИЙ ПЕЧЕНИ

Подготовка пациента. Специальной подготовки не требуется.
Время взятия образца крови. Кровь можно брать в любое время. Однако важно не откладывать ее отправку в лабораторию более чем на несколько часов для своевременного отделения сыворотки или плазмы от клеток.
Требования к пробе. Требуется около 5 мл венозной крови. Кровь следует собирать в простую пробирку без всяких добавок, если для определения показателей используют сыворотку, и в пробирку, содержащую антикоагулянт гепарин литий, если используют плазму. Ложно высокий уровень альбумина может быть получен, если оставить жгут более чем на 1–2 мин перед взятием крови. По возможности следует избегать применения жгута. Билирубин под воздействием искусственного или солнечного света медленно разрушается, что приводит к получению ложно низких результатов. Чтобы снизить такое воздействие, следует защищать образцы крови от света до и во время их транспортировки в лабораторию.
Изолированное определение содержания билирубина у новорожденных. По причинам, которые будут изложены ниже, новорожденные дети (особенно недоношенные) часто нуждаются в мониторировании концентрации билирубина. В этих случаях определяют только уровень билирубина, поэтому необходимо брать всего 0,5 мл крови или даже меньше. Капиллярную кровь получают из пятки малыша (гл. 2). Особое внимание требуется, чтобы избежать гемолиза во время взятия крови, так как такие образцы непригодны для оценки уровня билирубина. При определении билирубина у новорожденных для хранения крови применяют специальные темные пластиковые контейнеры.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

НОРМЫ:

сывороточный/плазменный билирубин < 17 мкмоль/л;
сывороточный/плазменный альбумин 35–50 г/л.

Методы, используемые для определения активности АлАТ, ГГТ и ЩФ, варьируются в разных лабораториях, каждый метод имеет свои нормальные показатели. Поэтому было бы неправильно указывать здесь даже приблизительные нормальные значения уровня

Окончание на след. стр.

Окончание

ферментов. При интерпретации результатов всегда используйте нормы, которые предоставляет местная лаборатория. Активность ЩФ в плазме зависит от возраста, являясь более высокой у детей и молодых людей, чем у взрослых. Лаборатории обычно дают цифры нормальных уровней ЩФ для каждой возрастной группы. Важно принимать во внимание возраст пациента при интерпретации результатов. Присутствие ЩФ в тканях плаценты обусловливает повышение ЩФ у беременных.

Причины роста концентрации билирубина

Желтуха

Концентрация билирубина в сыворотке отражает разницу между его продукцией при нормальном разрушении эритроцитов и его выведением с желчью печенью. Аномально высокий уровень сывороточного билирубина обнаруживают при следующих патологических состояниях:

- Заболевания, при которых скорость продукции билирубина в печени превышает темпы его метаболизации в печени и выведения из организма. В результате билирубин накапливается в крови. Это происходит при гемолитической анемии, характеризующейся усилением гибели эритроцитов и, следовательно, активацией катаболизма гемоглобина и образования билирубина. При этом печень и билиарный тракт функционируют нормально, то есть желтуха может наблюдаться и при отсутствии патологии печени.
- Болезни, при которых билирубин синтезируется с нормальной скоростью, но в результате патологических процессов в печени затрудняется его дальнейшая метаболизация. Это наблюдается исключительно при заболеваниях печени.
- Заболевания, при которых скорость синтеза и метаболизма билирубина в норме, а вот его выведение из организма ограничено из-за патологии билиарного тракта (либо внутри печени, либо в других местах по ходу тракта, между печенью и двенадцатиперстной кишкой). Для таких расстройств характерен холестаз — затруднение оттока желчи.

В целом, гемолитические анемии вызывают лишь незначительное увеличение концентрации билирубина, редко свыше 70 мкмоль/л. Важным исключением является гемолитическая болезнь новорожденных (см. ниже). Так как печень функционирует нормально, остальные функциональные пробы не изменяются.

Более высокий уровень сывороточного билирубина является признаком какого-либо заболевания, связанного с повреждением печеночных клеток и, следовательно, с нарушением конъюгации и экскреции билирубина. Например, острое воспаление печени (острый гепатит), возникающее в результате вирусной инфекции (табл. 11.1), или злоупотребление алкоголем (алкогольный гепатит) проявляются повышением уровня билирубина. Наиболее высокие концентрации (часто больше 300 мкмоль/л) наблюдаются на 10-й день после появления симптомов заболевания. В течение 4–8-недельного периода выздоровления содержание билирубина постепенно возвращается к нормальному уровню. В некоторых случаях воспаление полностью не проходит, становится хроническим и прогрессивно деструктивным. Для описания таких случаев используют термин «хронический активный гепатит», при этом уровень билирубина может быть высоким, хотя и не в такой степени, как при остром гепатите. На ранних стадиях цирроза (необратимое заболевание, наиболее часто вызванное длительным употреблением алкоголя или вирусным гепатитом) концентрация билирубина может оставаться нормальной, но повышается в случае многолетнего прогрессирования болезни, приводящего к печеночной недостаточности. Метастазы рака в печень часто приводят к повышению уровня билирубина уже на поздних стадиях, желтуха является плохим прогностическим признаком у таких пациентов.

Обструкция желчных протоков с последующим ограничением экскреции конъюгированного билирубина — причина увеличения его содержания в сыворотке крови. Она может осложнять течение желчнокаменной болезни, если желчные камни закупоривают пузырный или общий желчный проток. Нечто подобное имеет место при злокачественных новообразованиях в билиарном тракте или головке поджелудочной железы. В этих случаях неопластический процесс вызывает обструкцию желчных протоков, что находит выражение в очень высокой концентрации билирубина в крови.

Таблица 11.1. **Вирусы, вызывающие гепатит и изменения результатов функциональных печеночных проб**

	Вирус гепатита A	Вирус гепатита B	Вирус гепатита C	Вирус гепатита D	Вирус гепатита E	Вирус гепатита G
Относительное значение как причины гепатита (в Великобритании)*	Наиболее частая причина вирусного гепатита, встречается в 40% случаев	Частая причина вирусного гепатита встречается в 35% случаев	Менее частая причина вирусного гепатита, встречается в 15% случаев	Встречается только в ассоциации с вирусом гепатита B, самостоятельно никогда не вызывает гепатита	Редок. Случаи всегда связаны с поездками в районы, где этот вирус эндемичен (например, Дальний Восток, Индия)	Открыт недавно, полагают, что может вызывать некоторые случаи гепатита
Способ передачи, факторы риска	Фекально-оральный путь, близкий персональный контакт, употребление пищи или воды, зараженной вирусом	Поступает в организм с зараженной кровью. Может передаваться половым путем. Подвержены риску лица, получающие инъекции, и работники здравоохранения	Как при гепатите B. Передача половым путем имеет меньшее значение. Переливание крови до 1993 г. является фактором риска	Как при гепатите B	Фекально-оральный путь; употребление зараженной пищи и воды в эндемичных районах	Передается с инфицированной кровью, как вирусы гепатита B, C и D. Переливание крови является дополнительным фактором риска, если кровь не была проверена

Продолжение таблицы

	Вирус гепатита A	Вирус гепатита B	Вирус гепатита C	Вирус гепатита D	Вирус гепатита E	Вирус гепатита G
Симптомы острой инфекции	Инфекция не всегда проявляется симптомами, особенно в детстве. Когда они есть, это напоминает простудное заболевание с лихорадкой и генерализованной болью. За этим в течение нескольких дней могут быть тошнота и рвота, боль в животе, усталость, которая может быть очень выраженной. В целом гепатит A проявляется менее тяжелой симптоматикой. У большинства пациентов симптомы постепенно исчезают в течение 6–8 нед. Редко острый вирусный гепатит заканчивается печеночной недостаточностью					В настоящее время неизвестны
Отдаленные последствия инфекции: прогрессирование в хроническое заболевание печени (хронический активный гепатит, цирроз) или рак печени	Нет отдаленных последствий	У 5–10% больных развивается хронический гепатит. У некоторых из них впоследствии развивается рак печени	Часты. У 70% больных развивается хроническое заболевание печени с риском цирроза или рака	Риск развития хронического заболевания печени выше, если больной инфицирован кроме вируса гепатита B вирусом гепатита D	Нет отдаленных последствий	В настоящее время неизвестны

* Статистика по Российской Федерации сопоставима и публикуется в медицинской периодической печати. — *В. Э.*

Повышением концентрации билирубина проявляются некоторые наследственные дефекты его метаболизма, но они довольно редки, за исключением синдрома Жильбера. Это доброкачественное состояние, поражающее около 5% населения, обычно обнаруживают случайно при анализе крови. Единственная аномалия — небольшое увеличение уровня билирубина, которое редко превышает 70 мкмоль/л.

Желтуха новорожденных

У всех детей при рождении повышено содержание билирубина, которое продолжает расти в течение первой недели жизни, вызывая желтуху у 50% здоровых новорожденных. В подавляющем большинстве случаев это так называемая физиологическая желтуха. В ее развитие вносит вклад два фактора. Во-первых, сразу после рождения происходит усиленная деструкция эритроцитов и, следовательно, увеличивается концентрация билирубина. Кроме того, к этому времени метаболические возможности печени проявляются еще не в полной мере и она не способна осуществлять конъюгацию билирубина такими темпами, чтобы уравновесить его усиленную продукцию. Физиологическая желтуха — явление временное: на 3–4-й день уровень билирубина повышается до 200 мкмоль/л, а затем в течение нескольких дней снижается до нормы. Если длительность желтухи более 10 дней после рождения или уровень билирубина выше 250 мкмоль/л, то желтуху нельзя считать физиологической («нормальной»). Наиболее частая причина персистирующей желтухи — грудное вскармливание: около 2,5% естественно вскармливаемых младенцев страдают такой желтухой (ее называют еще желтухой грудного молока) свыше 16 недель. Более серьезные причины включают гемолитическую болезнь новорожденных (ГБН), которая обсуждается в гл. 20, гипотиреоз, неонатальный гепатит, атрезию желчных протоков и некоторые достаточно редкие наследственные дефекты метаболизма билирубина.

Причины отклонения от нормы концентрации альбумина

Так как альбумин синтезируется в печени, можно ожидать, что ее заболевания всегда связаны с отклонением уровня этого белка от нормы. Это не так. Уровень альбумина снижен только при хронических болезнях печени (цирроз) и печеночной недоста-

точности, но обычно остается нормальным, если заболевание протекает остро и быстро разрешается (острый гепатит). Уровень альбумина может быть низким при состояниях, которые не относятся к патологии печени. Неадекватное поступление с пищей аминокислот, необходимых для синтеза альбумина, является причиной его низкого уровня при плохом питании и плохом всасывании. Аномальные потери альбумина организмом также приводят к снижению его концентрации. Например, потеря альбумина с мочой сопровождается его низкой сывороточной концентрацией при болезнях почек (при нефротическом синдроме). Содержание альбумина часто снижено у пациентов с обширными ожогами из-за потери белка через кожу.

Уровень гидратации, хотя и не затрагивает общее количество альбумина в организме, приводит к изменению его концентрации в крови. У обезвоженных пациентов уровень альбумина повышен, а у гипергидратированных, напротив, ниже нормального.

Причины отклонений от нормы активности ферментов

Аланинаминотрансфераза

Самый высокий уровень АлАТ (в отдельных случаях превышающий нормальные показатели в 50 и даже 100 раз) наблюдается при заболеваниях, связанных с острым массивным некрозом печеночных клеток. При остром вирусном гепатите, например, гибель гепатоцитов вызывает подъем уровня АлАТ в первые несколько дней после появления симптомов, обычно до развития желтухи. По мере стихания болезни, в последующие 6–8 нед., активность АлАТ постепенно возвращается к норме. Сходная картина сопровождает гибель печеночных клеток, которая происходит вследствие острой недостаточности кровообращения (кардиогенный шок) и при действии гепатотоксических веществ (например, при передозировке парацетамола уровень АлАТ может превышать нормальный в 100 раз). Персистирующее умеренное повышение уровня АлАТ (в 10 раз) предполагает развитие хронического заболевания печени. Хронический гепатит, цирроз, первичный или вторичный рак печени являются примерами заболеваний, обычно связанных с таким умеренным повышением активности АлАТ. При заболеваниях, связанных с обтурацией желчных путей (желчные камни), этот показатель обычно нормальный или слегка повышенный.

Довольно часто обнаруживается изолированное увеличение уровня АлАТ средней степени — примерно в 5 раз выше верхнего предела нормы. При этом результаты других печеночных тестов остаются нормальными. Причиной подобного повышения уровня АлАТ может быть хронический гепатит С или лекарственное поражение печени, но чаще всего это следствие неалкогольного жирового гепатоза — довольно распространенного заболевания печени, ассоциирующегося с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа, которое, хотя и редко, но может постепенно, в течение многих лет, прогрессировать до печеночной недостаточности.

Гамма-глутамилтранфераза

Активность ГГТ повышается (обычно приблизительно в 5 раз по сравнению с нормальным уровнем) при всех видах заболеваний печени и билиарного тракта (острые и хронические гепатиты, цирроз, обтурационная желтуха и т. д.). Этот анализ может помочь в идентификации пациентов с болезнями печени и билиарного тракта, но не очень информативен при установлении истинной природы заболевания. Определение активности ГГТ может использоваться при ведении пациентов с болезнями печени, вызванными алкоголизмом. В отличие от двух других печеночных ферментов продукция ГГТ запускается алкоголем, так что если пациент употребляет алкоголь, активность ГГТ повышена, даже если отсутствует повреждение печени. Уровень фермента возвращается к норме по мере прекращения злоупотребления алкоголем. Если показатель у алкоголиков остается постоянно повышенным, высока вероятность того, что они продолжают употреблять алкоголь или что имеется повреждение печени (алкогольный гепатит или цирроз).

Продукция ГГТ индуцируется также некоторыми лекарствами, включая фенитоин, фенобарбитал, трициклические антидепрессанты и парацетамол. У всех пациентов, принимающих эти и некоторые другие лекарства, можно ожидать небольшого повышения активности ГГТ, при этом нет оснований предполагать наличие какого-либо заболевания печени. Заболевания поджелудочной железы (например, острый панкреатит) обычно также проявляются повышением уровня ГГТ; небольшое повышение уровня этого фермента иногда отмечают у больных диабетом.

Щелочная фосфатаза

Уровень ЩФ может быть повышен при заболеваниях печени или билиарного тракта и болезнях костей. Среди болезней печени и билиарного тракта самый высокий уровень ЩФ наблюдается при препятствии оттоку желчи (желчные камни в общем желчном протоке, рак головки поджелудочной железы). Уровень ЩФ обычно повышен при циррозе и раке печени (в том числе при метастазах). При остром гепатите активность ЩФ обычно лишь слегка повышена или даже может оставаться нормальной.

Щелочная фосфатаза присутствует в высокой концентрации в остеобластах костей. Функцией этих клеток является формирование и постоянное обновление костной ткани. Любое состояние, связанное с повышением активности остеобластов, проявляются повышенным уровнем ЩФ в крови. Высокая активность остеобластов связана с ростом и формированием костей, что обусловливает повышенный уровень ЩФ в крови у детей. Некоторые заболевания костей связаны с аномально высокой активностью остеобластов. Среди них болезнь Педжета, приводящая к деформации костей и обычно диагностируемая в среднем возрасте, а также остеомаляция (рахит) у детей, вызванная прежде всего дефицитом витамина D. Болезнь Педжета характеризуется особенно высокими уровнями ЩФ в плазме. Также высокая концентрация ЩФ часто обнаруживается во время срастания переломов костей, по мере формирования новой костной ткани. Наконец, активность ЩФ повышается у пациентов с опухолями костей (как первичных, так и вторичных). Первичные опухоли часто метастазируют в кости. Изолированное повышение уровня ЩФ при раке — плохой прогностический признак, так как означает распространение опухоли за пределы первичного очага.

Лекарства и функциональные печеночные пробы

Повреждение печени может быть вызвано приемом многих лекарственных средств, включая некоторые антибиотики (особенно применяемые для лечения туберкулеза), парацетамол, аспирин, некоторые антидепрессанты, цитотоксические препараты и т. д. По некоторым оценкам, 10% случаев желтухи среди пациентов больниц возникают в результате лекарственной терапии. Когда необходимо определить причину аномально высокого уровня билирубина, АлАТ, ГГТ или ЩФ, важно знать, какие

препараты принимает больной. Главные причины аномального изменения уровней билирубина, альбумина, АлАТ, ГГТ и ЩФ просуммированы в табл. 11.2а и 11.2б.

Таблица 11.2а. **Наиболее распространенные причины отклонения от нормы уровней билирубина и альбумина в крови**

Повышение уровня билирубина в плазме/сыворотке	**Снижение уровня альбумина в плазме/сыворотке**
Неспособность печеночных клеток к конъюгации и экскреции конъюгированного билирубина: ■ острый/хронический гепатит ■ цирроз ■ токсическое повреждение клеток печени (передозировка парацетамола и т. д.) ■ первичный билиарный цирроз ■ метастазы рака в печень ■ первичный рак печени ■ сердечная недостаточность Затруднение оттока желчи из-за закупорки желчевыводящих путей: ■ желчные камни в общем желчном протоке ■ рак головки поджелудочной железы Повышенное образование билирубина из-за ускоренного разрушения эритроцитов: ■ гемолитические анемии У новорожденных высокий уровень билирубина может быть обусловлен: ■ физиологической желтухой (встречается часто у недоношенных детей и детей, находящихся на грудном вскармливании) ■ болезнью печени (редко) ■ наследственными нарушениями обмена веществ (редко)	Неспособность к синтезу нормальных количеств альбумина: ■ любые хронические болезни печени (цирроз, хронический гепатит) ■ неправильное питание ■ болезни, связанные с нарушением всасывания (болезнь Крона) Потеря альбумина с мочой: ■ нефротический синдром ■ хроническая почечная недостаточность Поступление альбумина из плазмы в интерстициальные пространства (уровень общего альбумина остается нормальным): ■ любые тяжелые острые заболевания или поражения тканей (часто после оперативных вмешательств) Уровень альбумина изменяется в зависимости от гидратации: повышается при дегидратации и снижается при гипергидратации

Таблица 11.2б. **Наиболее распространенные причины отклонения от нормы активности печеночных ферментов в крови**

Повышение уровня АлАТ в плазме/сыворотке	Повышение уровня ЩФ в плазме/сыворотке	Повышение уровня ГГТ в плазме/сыворотке
Заметное повышение (в 50 раз по сравнению с нормальным уровнем) при всех состояниях, связанных с гибелью клеток печени: ■ острый вирусный гепатит ■ острый токсический гепатит, например из-за передозировки парацетамола ■ острая печеночная недостаточность вследствие нарушения кровообращения (шок) Умеренное повышение (в 10 раз по сравнению с нормальным уровнем) при других болезнях печени: ■ цирроз ■ хронический гепатит ■ первичный рак печени ■ вторичный рак печени (метастазы) ■ инфекционный мононуклеоз Легкое повышение (в 3 раза по сравнению с нормальным уровнем) может быть при нарушениях, не затрагивающих печень: ■ тяжелая травма или операция ■ тяжелый инфаркт миокарда ■ болезни мышц	*Болезни печени и билиарного тракта* Наивысший уровень (в 5 раз по сравнению с нормальными показателями) наблюдается при обтурации желчных протоков: ■ желчные камни в общем желчном протоке ■ рак головки поджелудочной железы ■ первичный билиарный цирроз ■ первичный рак печени ■ метастазы рака в печень Умеренно повышенный уровень (в 3 раза по сравнению с нормальными показателями) может быть признаком любого острого или хронического активного заболевания печени: ■ острый вирусный гепатит ■ острый токсический гепатит ■ хронический активный гепатит ■ цирроз ■ инфекционный мононуклеоз *Болезни костей* Очень высокий уровень (в 10 раз выше нормального): ■ болезнь Педжета Повышен: ■ при заживлении переломов костей ■ метастазах рака в кости ■ первичных опухолях костей	*Болезни печени и билиарного тракта:* ■ острый гепатит (независимо от причины) ■ инфекционный мононуклеоз ■ желчные камни ■ рак головки поджелудочной железы ■ первичный рак печени ■ метастазы в печень *Заболевания других органов:* ■ панкреатит ■ диабет Алкоголь и некоторые лекарства вызывают повышение продукции ГГТ: ■ употребление алкоголя ■ лекарства, включая фенитоин и фенобарбитон

Специфические клинические эффекты, сопровождающие нарушения функциональных проб печени

Билирубин

Высокий уровень билирубина является причиной желтухи, хотя этот клинический признак не заметен, если концентрация билирубина ниже 50 мкмоль/л. При его концентрации выше 100 мкмоль/л желтое окрашивание кожи и слизистых оболочек заметно даже нетренированному наблюдателю. Желтуха обычна для периода новорожденности. Если концентрация неконъюгированного билирубина превышает 350 мкмоль/л, существует риск серьезнейшего осложнения желтухи новорожденных — ядерной желтухи (билирубиновой энцефалопатии). Это отложение билирубина в базальных ганглиях головного мозга, вызывающее гибель нейронов. Длительное повреждение мозга в результате ядерной желтухи может стать причиной тяжелых расстройств здоровья ребенка вследствие развития атетоидной формы церебрального паралича и потери слуха. При выраженной желтухе новорожденных с высоким риском развития билирубиновой энцефалопатии показана УФ-фототерапия (УФ-лучи разрушают билирубин). Обменные переливания крови, при которых кровь с нормальным уровнем билирубина переливается детям с желтухой, показана тем новорожденным, у которых скорость образования билирубина выше, чем скорость, с которой он разрушается ультрафиолетовым облучением.

Альбумин

Снижение концентрации альбумина в плазме является одной из серьезных причин отека — аномального накопления жидкости в интерстициальных пространствах, которое обнаруживается в виде припухлости тканей. Особым видом отека является асцит, который осложняет течение цирроза печени у некоторых пациентов. Асцит — это результат накопления жидкости в брюшной полости. Эта форма отека, как полагают, частично зависит от низкого уровня альбумина в плазме.

Печеночные ферменты

Клинических симптомов, которые были бы прямо обусловлены подъемом активности печеночных ферментов (АлАТ, ГГТ, ЩФ) в сыворотке крови, не имеется.

История болезни 10

Джеми Конрад, 22-летний молодой человек, употребляющий героин, обратился к участковому врачу с жалобами на рвоту, боль в животе и необычную слабость, продолжающиеся в течение двух дней. Отвечая на вопросы, он рассказал, что чувствовал себя не очень хорошо и слегка лихорадил две недели назад, но эти симптомы прошли. После этого он чувствовал себя вполне здоровым до появления последних симптомов. Врач предположил, что причиной симптоматики может быть гепатит, и назначил анализ крови для определения функциональных печеночных проб. Результаты, присланные из лаборатории, были следующие:

билирубин	— 28 мкмоль/л;
альбумин	— 42 г/л;
АлАТ	— 104 ЕД/л (нормальные показатели, предоставленные лабораторией, < 20 ЕД/л);
ЩФ	— 56 ЕД/л (нормальные показатели, предоставленные лабораторией, < 150 ЕД/л);
ГГТ	— 203 ЕД/л (нормальные показатели < 50 ЕД/л).

1. Что могло заставить врача обследовать Джеми для выявления возможного гепатита?
2. Какие лабораторные результаты отклоняются от нормы?
3. Подтверждают ли эти результаты диагноз гепатита?

Обсуждение истории болезни

1. Некоторые вирусы, вызывающие гепатит (особенно вирус гепатита В), могут передаваться с инфицированной кровью. По этой причине лица, делающие себе инъекции наркотиков, как Джеми, и пользующиеся одним и тем же шприцем с носителями вируса, подвергаются риску заражения гепатитом. Симптомы, которые описывает Джеми, соответствуют ранним признакам гепатита.
2. Уровень билирубина повышен, хотя и недостаточно, чтобы вызвать заметную желтуху. Имеется значительное увеличение (в 5 раз по сравнению с нормой) активности сывороточной АлАТ. Уровень ГГТ тоже повышен (в 4 раза по сравнению с нормой).

3. Результаты соответствуют раннему периоду развития гепатита. Если у Джеми действительно имеется гепатит, далее можно ожидать повышения уровня билирубина и АлАТ, особенно заметного через неделю или 10 дней. Концентрации билирубина обычно бывает достаточной, чтобы вызвать желтуху.

Дополнительная литература

Bjornsson E., Ismael S. *et al*. (2003) Severe jaundice in Sweden in the New Millenium: causes, investigations, treatment and prognosis. *Scand. J. Gastroenterol*. **38**: 86–94.

Boyd S. (2004) Treatment of physiological and pathological neonatal jaundice. *Nursing Times **100**(13): 40–43.*

Giannini E., Testa R. & Savarino V. (2005) Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CVAJ* **172**: 367–379.

Johnston D. (1999) Special considerations in interpreting liver function tests. *Am. Fam. Physician* **59**: 2223–2230.

Limidi J. & Hyde G. (2003) Evaluation of abnormal liver function tests. *Postgrad. Med. J*. **79**: 307–312.

Machado M. & Cortez-Pinto H. (2005) Non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistence. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. **17**: 823–826.

Pratt D. & Kaplan M. (2000) Evaluation of abnormal liver enzyme results in asymptomatic patients. *New Eng. J. Med*. **342**: 1266–1271.

Whitehead M., Hainsworth I. & Kingham J. (2001) The causes of obvious jaundice in South West Wales: perceptions versus reality. *Gut* **48**: 409–413.

Глава 12. **Сывороточная амилаза**

Определение активности амилазы в сыворотке или плазме крови используют исключительно для дифференциальной диагностики острой боли в животе — весьма распространенного симптома, особенно среди пациентов, доставленных в больницу «скорой помощью». Острая боль в животе почти всегда является признаком неотложных хирургических состояний, таких как острый аппендицит, кишечная непроходимость, перфоративная язва желудка или расслаивающая аневризма аорты. В таких случаях важна быстрая диагностика, иногда с помощью анализов крови и мочи. Часть пациентов, у которых главным симптомом является боль в животе, может страдать острым панкреатитом — воспалительным заболеванием поджелудочной железы, потенциально угрожающим жизни. Именно для идентификации этих больных используют тест на сывороточную амилазу. Значительное повышение активности сывороточной амилазы при острой боли в животе предполагает наличие острого панкреатита.

НОРМАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Поджелудочная железа

Поджелудочная железа — орган мягкой консистенции, бледно-желтого цвета, длиной около 12–15 см и массой примерно 100 г. Ее форма напоминает цилиндр с хорошо различимыми головкой, телом и хвостом. Железа расположена поперечно в верхней части живота. Головка находится в изгибе двенадцатиперстной кишки, тело лежит за желудком, а хвост направлен к селезенке (рис. 12.1). Гистологически в поджелудочной железе различают две функционально различных ткани, что отражает

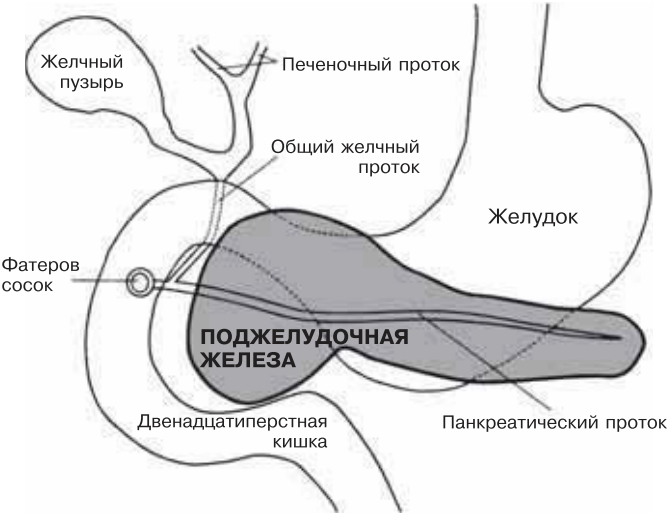


Рис. 12.1. Анатомия поджелудочной железы и ее взаимоотношения с близлежащими органами

ее двойную роль (экзо- и эндокринную). Около 90% органа представлено так называемой ацинарной тканью, которая отвечает за продукцию панкреатического сока — водянистой жидкости, необходимой для переваривания компонентов пищи в кишечнике.

Ацинарные клетки располагаются как гроздья винограда вокруг микроскопических выводных протоков. Ацинарная ткань состоит из миллионов таких функциональных единиц. Протоки сливаются, постепенно формируя все большие по размеру. Они собирают панкреатический сок из всех ацинусов в один большой центральный проток (вирсунгов проток), который проходит вдоль поджелудочной железы. Он выходит из головки железы и соединяется с общим желчным протоком возле фатерова соска в стенке двенадцатиперстной кишки. Панкреатический сок и желчь поступают в двенадцатиперстную кишку через сфинктер Одди. В некоторых случаях (около 20% людей) имеется отдельный проток поджелудочной железы, который впадает в двенадцатиперстную кишку на 1 см выше фатерова соска.

Островки поджелудочной железы, разбросанные среди ацинарной ткани, представляют собой скопление эндокринных клеток, которые не связаны протоками с двенадцатиперстной кишкой. Это так называемые островки Лангерганса, которые окружены кровеносными капиллярами и отвечают за продукцию

панкреатических гормонов. В островках Лангерганса имеется, по крайней мере, три типа клеток (α, β и δ), каждый из которых образует особый гормон. В β-клетках (наиболее многочисленных) образуется инсулин, в α — глюкагон, а в δ — соматостатин. Эти панкреатические гормоны поступают прямо в кровь и оказывают свое действие на клеточный метаболизм. Функция панкреатических гормонов инсулина и глюкагона состоит в регуляции уровня глюкозы в крови (обсуждалась в гл. 3).

Панкреатический сок

Экзокринный продукт панкреатической ацинарной ткани — панкреатический сок. Это водянистая щелочная жидкость (pH около 8), содержащая смесь многих пищеварительных ферментов и электролитов, в том числе ионов натрия, калия, хлора и бикарбоната. За исключением бикарбонатов, электролиты присутствуют здесь в той же концентрации, что и в плазме крови. Концентрация бикарбонат-ионов в панкреатическом соке в 4 раза выше, поэтому панкреатический сок и имеет щелочную реакцию.

Ежедневно 1500–3000 мл панкреатического сока поступает в двенадцатиперстную кишку. Его функция состоит в ферментативном расщеплении пищи в тонкой кишке, которое уже началось в ротовой полости и желудке. Щелочная среда панкреатического сока гарантирует, что кислое содержимое желудка (частично переваренная пища), поступающее из желудка в двенадцатиперстную кишку, станет достаточно щелочным (pH 7–7,5) для нормальной работы панкреатических ферментов. Ферменты панкреатического сока можно разделить на три группы в зависимости от субстрата, на который они действуют. Амилаза расщепляет углеводы, липазы — жиры, а протеазы — белки. Амилаза и липазы секретируются в активной форме, тогда как протеазы — в виде проферментов, которые только после активации в двенадцатиперстной кишке начинают расщеплять белки. Например, кишечный протеолитический фермент трипсин образуется из неактивного панкреатического профермента трипсиногена. Продукция и секреция протеаз в виде неактивных проферментов защищают поджелудочную железу от ферментативного разрушения.

Объем и состав панкреатического сока регулируются главным образом гормонами. Холецистокинин-панкреозимин — кишечный гормон, выделяемый в ответ на поступление пищи из желудка в двенадцатиперстную кишку, стимулирует продукцию

ацинарными клетками пищеварительных ферментов. Другой кишечный гормон — секретин — способствует продукции бикарбонатов ацинарными клетками. Образование панкреатического сока регулируется также нервной системой. Вид, запах пищи и мысли о ней так же, как и наличие ее во рту, стимулируют блуждающий нерв, который в свою очередь стимулирует продукцию панкреатического сока. Окончательное поступление панкреатического сока в двенадцатиперстную кишку контролируется сфинктером Одди, расположенным в печеночно-поджелудочной (фатеровой) ампуле. Сфинктер открывается, когда пища поступает в двенадцатиперстную кишку. Благодаря этим синергичным и другим тонким гормональным и нейрональным механизмам организм способен регулировать объем, содержимое и высвобождение панкреатического сока в соответствии с имеющимися в данный момент пищеварительными потребностями.

После того как панкреатический сок выполнил свою функцию, около 99% воды и электролитов, содержащихся в нем, всасываются в кровь при прохождении через толстую кишку.

Амилаза

Амилаза — один из ферментов пищеварительного сока. Также он содержится в слюне, которая выделяется тремя парами слюнных желез в ротовую полость. Слюнная и панкреатическая амилазы функционируют только в желудочно-кишечном тракте, где они совместно расщепляют крахмал, основную форму пищевых углеводов. Крахмал представляет собой крупный полимер, мономером которого являются молекулы глюкозы. Продукт действия амилазы на крахмал — это смесь трех видов молекул: дисахарида мальтозы (две молекулы глюкозы, соединенные вместе), декстринов (короткие цепи примерно из восьми молекул глюкозы) и молекул глюкозы. Глюкоза, образовавшаяся в результате расщепления крахмала амилазой, всасывается в кровь благодаря активному транспорту через клетки слизистой оболочки кишки, а мальтоза и декстрины требуют дальнейшего ферментативного расщепления кишечными ферментами мальтазой и изомальтазой, чтобы из них образовались молекулы глюкозы, которые могут всосаться.

Как все ферменты, амилаза работает с максимальным эффектом только в узких границах pH. Оптимум pH для нее составляет 7,1. Переваривание крахмала начинается во рту под действием амилазы слюны в процессе жевания. Когда пища достигает желудка, где значение pH примерно 2–3, действие амилазы

слюны прекращается. Если пища не находится во рту очень долго, амилаза слюны играет небольшую роль в переваривании крахмала и большая его часть расщепляется уже в двенадцатиперстной и тощей кишках с участием панкреатической амилазы.

В норме небольшое количество амилазы циркулирует в плазме крови. Большая ее часть происходит из поджелудочной железы, незначительная — из слюнных желез. Амилаза не функционирует в крови и попадает туда только в результате нормального обновления клеток поджелудочной железы и слюнных желез. По сравнению со многими другими ферментами молекула амилазы имеет небольшие размеры. Она достаточно мала, чтобы пройти через клубочки почек, поэтому относится к немногим ферментам, которые в норме обнаруживают и в моче.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ СЫВОРОТОЧНОЙ АМИЛАЗЫ

Подготовка пациента. Специальной подготовки не требуется.
Требования к образцу крови. Для определения активности амилазы необходимо 2–5 мл венозной крови.

Анализ проводят в сыворотке или в плазме. Если используют сыворотку, кровь собирают в обычную пробирку без антикоагулянта. Если используют плазму, кровь собирают в пробирку, содержащую антикоагулянт (обычно гепарин).

Время взятия пробы и транспортировка. Кровь можно брать в любое время. Во многих случаях результат требуется немедленно, поэтому кровь должна быть направлена в лабораторию без задержки. Если анализ не срочный, кровь до отправки в лабораторию можно хранить при комнатной температуре.

НОРМЫ:
50–200 ЕД/л в сыворотке (плазме).
(*Внимание!* Поскольку, нормативы зависят от используемого метода, при интерпретации результатов следует пользоваться внутрилабораторными нормами.)

Термины, используемые при интерпретации результатов:
гипоамилаземия — активность амилазы в крови ниже нормы;
гиперамилаземия — активность амилазы в крови выше нормы.

Аномально низкий уровень амилазы встречается редко и не имеет клинического значения. Обсуждение ограничивается интерпретацией высоких показателей активности сывороточной амилазы.

Причины повышения уровня сывороточной амилазы

Острый панкреатит

Острый панкреатит — относительно часто встречающееся заболевание, поражающее 10–20 человек (преимущественно среднего и пожилого возраста) в расчете на 1 млн населения в год [1]. За последние 30 лет его распространенность явно выросла [2].

Две основные причины острого панкреатита — камни желчного пузыря и алкогольная болезнь. На их долю в сумме приходится 80% случаев. В длинный список реже встречающихся причин входят: повреждения поджелудочной железы, гиперактивность паращитовидных желез (гиперпаратиреоз), вирусные инфекции (вирус эпидемического паротита, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барра и др.), инфицирование паразитическими червями, повышенное содержание липидов в крови. Очень редко острый панкреатит возникает как осложнение оперативного вмешательства на органах верхней абдоминальной области. Столь же редко причиной заболевания становится лекарственная терапия (тиазидными диуретиками, ингибиторами АПФ, стероидами). Описаны очень редкие случаи возникновения болезни после такой инвазивной диагностической процедуры, как эндоскопическая ретроградная холангиопанкреат(ик)ография (ЭРХПГ).

Острый панкреатит — это острое воспалительное заболевание, развивающееся, как считается, в результате преждевременной активации протеолитических (расщепляющих белки) ферментов. Активация этих ферментов внутри поджелудочной железы приводит к процессу аутопереваривания, который, по существу, является самопереариванием поджелудочной железы [3]. Пока остается неясным, как алкогольная зависимость или камни в желчном пузыре запускают этот процесс самопереваривания. Возможно, имеет значение временное затруднение движения панкреатического сока вследствие обструкции желчными камнями, попадающими в печеночно-поджелудочную ампулу.

Важный симптом болезни — внезапное развитие острой боли в верхней части живота, которая нередко иррадиирует в спину. Часто наблюдаются рвота и гипертермия. Течение заболевания вариабельно. У большинства пациентов воспалительный процесс самоограничивается и патологический процесс разрешается за несколько дней — 1 неделю без серьезных последствий.

Но у 20–25% острый панкреатит имеет очень тяжелое течение и является жизнеугрожающим состоянием, при котором локальное воспаление переходит в системное (синдром системного воспалительного ответа) с высоким риском развития сепсиса и множественной органной недостаточности. Осложнения этого тяжелого заболевания включают суперинфекцию, связанную с массивным некрозом тканей (не только поджелудочной железы), острый респираторный дистресс-синдром, анемию, гипергликемию, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови и геморрагии. У 30–50% больных с тяжелой формой острого панкреатита развивается множественная органная недостаточность и наступает смерть [3].

Повреждение ацинарных клеток (главный патологический признак острого панкреатита) происходит в результате внезапного и массивного повышения выброса панкреатических ферментов в кровоток. Среди них присутствует и амилаза. Повышение уровня сывороточной амилазы само по себе не имеет клинических последствий, однако она служит маркером повреждения поджелудочной железы. Подъем уровня сывороточной амилазы начинается через 2–12 ч после появления симптомов и в большинстве случаев остается высоким 3–5 дней. Если у пациента с болью в животе активность амилазы повышена более чем в 5 раз по сравнению с нормой, можно подозревать у него острый панкреатит. Вероятность того, что острая боль вызвана панкреатитом, увеличивается, если активность амилазы выше 1000 ЕД/л. Так как у незначительной части больных с острым панкреатитом уровень фермента повышен не очень существенно, этот диагноз нельзя исключить при показателе менее 1000 ЕД/л [4]. Очень редко активность сывороточной амилазы при остром панкреатите может быть даже нормальной. Можно было бы думать, что чем выше уровень этого фермента, тем более тяжелым является панкреатит. Это не так. В действительности определение сывороточной амилазы не имеет прогностического значения при первичной диагностике [4], однако если показатель не возвращается к норме после острого приступа, можно предположить наличие панкреатической псевдокисты (позднего осложнения острого панкреатита).

Хронический панкреатит

Повреждение, вызванное воспалением при остром панкреатите, проходит благодаря естественному восстановлению органа, и

железа функционирует нормально. Напротив, хронический панкреатит является длительно текущим процессом, развивающимся медленно, но необратимо. Наиболее частой причиной является длительное злоупотребление алкоголем. Хронический панкреатит может быть признаком гемохроматоза — заболевания, при котором избыток железа откладывается в поджелудочной железе и других органах. Основной симптом хронического панкреатита — постоянная или периодическая боль в животе. Заболевание проявляется нарушением всасывания пищи и последующей потерей массы тела из-за недостатка панкреатических ферментов и диабетом в результате поражения островковых клеток. На ранних стадиях болезни активность сывороточной амилазы может быть слегка повышена, но так как продукция ферментов снижается, уровень амилазы уменьшается до нормы и иногда даже ниже. Так как активность амилазы при хроническом панкреатите может быть повышенной, нормальной или сниженной, этот анализ является малоинформативным для диагностики этого заболевания.

Рак поджелудочной железы

Серьезным заболеванием поджелудочной железы кроме острого и хронического панкреатита является рак. Активность сывороточной амилазы при этом состоянии немного повышенная или нормальная. Этот анализ малоинформативен для диагностики рака поджелудочной железы.

Другие заболевания

Сывороточная амилаза может быть слегка или умеренно повышена (обычно не выше 1000 ЕД/л) при некоторых других заболеваниях, например перфоративной язве желудка, кишечной непроходимости и заболеваниях желчного пузыря (хронический холецистит). Все эти состояния обычно связаны с острой болью в животе, так что пациент с высоким уровнем сывороточной амилазы в сочетании с острой болью в животе необязательно страдает острым панкреатитом. Подъемом активности амилазы может сопровождаться травма живота, даже не затрагивающая поджелудочную железу. Иногда наблюдается временный подъем уровня этого фермента после операций на органах брюшной полости.

Таблица 12.1. **Главные причины повышения активности амилазы в сыворотке/плазме**

Острый панкреатит
Хронический панкреатит
Почечная недостаточность
Диабетический кетоацидоз
Кишечная непроходимость
Перфоративная язва желудка
Острый холецистит
Травма живота
Эпидемический паротит
Макроамилаземия

Амилаза выводится почками. Пациенты с острой или хронической почечной недостаточностью имеют слегка или умеренно повышенный уровень сывороточного фермента.

Умеренный или значительный подъем активности этого фермента часто является признаком диабетического кетоацидоза. Заболевания или повреждения околоушных слюнных желез, в которых образуется слюнная амилаза, также могут проявляться подъемом уровня фермента в сыворотке, например, при эпидемическом паротите, челюстно-лицевых операциях.

Наконец, подъем уровня сывороточной амилазы является признаком редкого доброкачественного состояния, которое называется макроамилаземия, когда амилаза циркулирует в сыворотке в форме макромолекулярных агрегатов или связана с сывороточными белками. Из-за больших размеров такие макромолекулы не могут пройти через клубочковые мембраны почек, не выделяются с мочой и циркулируют в сыворотке. В табл. 12.1 представлены основные причины повышения активности сывороточной амилазы.

История болезни 11

Миссис Кэмпбелл, 40-летняя сотрудница аптеки, доставленная в больницу «скорой помощью» с болью в животе, выглядела бледной и изможденной. Боль, которая появилась 4 ч назад, была локализована в эпигастральной области, пациентка описывала ее как «стреляющую в спину». У нее была рвота. Температура тела 37,8 °С, артериальное давление 90/60 мм рт. ст., часто-

та дыхания 30 в 1 мин. Во время осмотра миссис Кэмпбелл рассказала врачу, что у нее были обнаружены камни в желчном пузыре, а сейчас она соблюдает диету, готовясь к холецистэктомии (хирургическому удалению желчного пузыря). Врач предположил, что у миссис Кэмпбелл имеется острый панкреатит. Была взята кровь для определения уровня мочевины, электролитов, глюкозы, активности амилазы и выполнения общего анализа. Среди результатов были следующие:

сывороточная амилаза	— 1700 ЕД/л;
глюкоза	— 15,6 ммоль/л.

1. Что заставило врача приемного отделения предположить у миссис Кэмпбелл острый панкреатит?
2. Нормальны ли уровни сывороточной амилазы и глюкозы?
3. Подтверждают ли результаты анализов первоначальный диагноз?
4. Почему у пациента с острым панкреатитом может повышаться уровень глюкозы в крови?

Обсуждение истории болезни

1. Внезапное возникновение острой боли в животе очень часто имеет место у больных острым панкреатитом, примерно в половине случаев боль иррадиирует в спину. Рвота также является частым симптомом. У миссис Кэмпбелл было очень низкое артериальное давление, что заставляет предположить наличие гиповолемии. К гиповолемическому шоку могут приводить поступление панкреатического сока в брюшную полость и кровоизлияния, вызванные разрушением сосудов панкреатическими ферментами. Наконец, острый панкреатит часто сочетается с желчнокаменной болезнью.
2. Нет. Уровни сывороточной амилазы и глюкозы заметно повышены. Активность амилазы превышает норму более чем в 7 раз.
3. Да. Такой уровень амилазы позволяет поставить диагноз острого панкреатита. Этот показатель может быть повышен при ряде заболеваний других органов, связанных с болью в животе, но никогда столь значительно. Преходящая гипергликемия иногда является признаком острого панкреатита, требуя терапии инсулином и регулярного мониторинга уровня глюкозы.

4. При остром панкреатите могут повреждаться островковые клетки поджелудочной железы, в которых образуется инсулин. Инсулин является основным гормоном, регулирующим уровень глюкозы в крови, его недостаток проявляется повышением концентрации глюкозы. При минимальном повреждении островковых клеток продукция инсулина не страдает и гипергликемия отсутствует.

Цитируемая литература

1. Beckingham I. & Bornman P. (2001) Acute pancreatitis. *Br. Med. J*. **322**: 595–598.
2. Goldacre M. & Roberts S. (2004) Hospital admission for acute pancreatitis in an English population, 1963–1998: database study of incidence and mortality. *Br. Med. J*. **328**: 1466–1469.
3. Bhatia M., Wong F. *et al*. (2005) Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatology* **5**: 132–144.
4. Lankisch P., Burchard-Recjkert S. & Lehnik D. (1999) Underestimation of acute pancreatitis: patients with only a small increase in amylase/lipase levels can also have or develop severe acute pancreatitis. *Gut* **44**: 542–544.

Дополнительная литература

Despins L., Kivlahan C. & Cox K. (2005) Acute pancreatitis: diagnosis and treatment of a potentially fatal condition. *Am. J. Nurs*. **105**: 54–57.

Imrie C. (1993) Acute pancreatitis. In: Boucheier L., Allan R., Hodgson H., Keighly M. (eds) *Gastroenterology: Clinical Science and Practice*. Philadelphia: WB Saunders.

Глава 13. **Передозировка лекарств**

В клинические лаборатории часто присылают образцы крови и мочи для определения в них присутствия лекарств. Такие анализы требуются в двух различных клинических ситуациях: при преднамеренной или случайной передозировке препарата и для мониторинга лекарственной терапии. Последней проблеме и посвящена эта глава, в которой обсуждается, какой вклад лабораторное определение концентраций салицилатов и парацетамола вносит в лечение больных со случайным или преднамеренным острым отравлением парацетамолом (ацетаминофеном) и аспирином (ацетилсалициловой кислотой). Несмотря на попытки государства ограничить безрецептурную продажу лекарств [1], парацетомол по-прежнему вызывает наибольшее количество лекарственных отравлений — примерно у половины пациентов, поступивших в токсикологические отделения больниц Великобритании, диагностируется передозировка этого препарата [2]. Это основная или одна из основных причин смерти порядка 500 человек в Англии и Уэльсе ежегодно [3]. Передозировка аспирина встречается реже (на нее приходится 5–7% лекарственных отравлений), в Великобритании по этой причине ежегодно умирает 30–40 человек.

ПРИМЕНЕНИЕ АСПИРИНА И ПАРАЦЕТАМОЛА: БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ДОЗЫ

Аспирин и парацетамол относятся к группе анальгетиков и антипиретиков, то есть уменьшают боль и снижают температуру. Пациенты часто применяют их самостоятельно в дозе до 3 г в день для облегчения временных симптомов, связанных с легкой вирусной инфекцией, и для облегчения головной и мышечной боли. Аспирин имеет еще два важных фармакологических свойства: в высоких дозах (3 г в день) он оказывает противовоспали-

тельное действие, а в низких (75–300 мг в день) — антитромбоцитарное (противосвертывающее) действие. Эти два свойства обеспечивают эффективность длительного приема аспирина при хронических воспалительных заболеваниях, таких как хронический артрит, и для предупреждения инфаркта миокарда и инсульта у людей с высоким риском развития этих патологических состояний. Очевидно также, что прием пролонгированных препаратов аспирина помогает в профилактике распространенных форм рака — толстой кишки [5], легких [6] и молочной железы [7].

Максимальная рекомендуемая доза парацетамола для взрослых и детей старше 12 лет — 2 таблетки по 500 мг с интервалом, по крайней мере, 4 ч. Не следует принимать больше 8 таблеток в сутки (т. е. максимальная суточная доза составляет 4 г). Пока эта доза не превышена, парацетамол не оказывает побочного действия и является безопасным даже при длительном приеме.

Длительный прием аспирина, даже в терапевтических дозах, менее безопасен. Так же как прием других нестероидных противовоспалительных препаратов, длительное применение аспирина вызывает раздражение слизистой оболочки желудка, повышает риск желудочного кровотечения и развития язвы желудка. У некоторых людей при длительном приеме аспирина могут появляться симптомы его передозировки, даже если они принимают препарат в дозах, которые безопасны для других. Имеются доказательства того, что применение аспирина у детей при вирусной инфекции вызывает серьезное, угрожающее жизни состояние, известное как синдром Рейе. По этой причине аспирин не рекомендуется назначать в педиатрической практике.

ПАРАЦЕТАМОЛ

Всасывание, метаболизм и острая токсичность

Парацетамол в терапевтической дозе быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта в кровь (от 30 мин до 2 ч). Небольшое количество (до 5%) выводится в неизменном виде с мочой, а оставшаяся часть метаболизируется в печени (рис. 13.1). Подобно большинству других лекарств, для заметной элиминации с мочой парацетамол должен быть более растворим в воде. Это достигается в печени путем конъюгации парацетамола с сульфатами, глюкоронатами, глицином и фосфатами. Эти водорастворимые конъюгаты не токсичны. Около 90% принятой дозы парацетамола благополучно выводится с мочой.

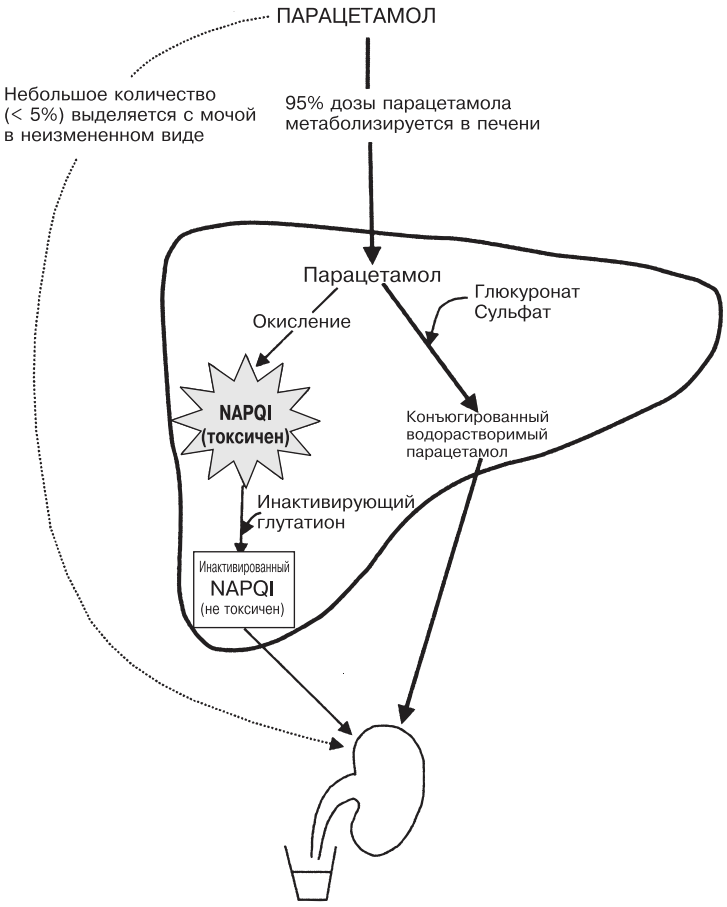


Рис. 13.1. Метаболизм парацетамола.
NAPQI = *N*-ацетил-*p*-бензохинонимин

Около 5–10% от принятой дозы парацетамола окисляется в печени до высокореактивных и токсичных свободных радикалов *N*-ацетил-*p*-бензохинонимина (NAPQI). При приеме терапевтической дозы парацетамола печень способна инактивировать потенциально опасный NAPQI путем реакции с глутатионом, который синтезируется в печени. Продукт реакции NAPQI с глутатионом нетоксичен и выводится с мочой и желчью. Однако при передозировке парацетамола продукция NAPQI повышается, а способность печени синтезировать инактивирующий его глутатион ограничена. NAPQI накапливается в гепатоци-

тах, нарушая клеточные процессы и вызывая гибель клеток (некроз) [8]. Без соответствующего лечения некрозы становятся распространенными, приводя к печеночной недостаточности. В этой стадии единственным способом лечения является трансплантация печени. Некоторые лекарства, особенно противосудорожные препараты фенитоин, карбамазепин, фенобарбитон и алкоголь, активизируют продукцию ферментов, ответственных за синтез NAPQI. Пациенты, употреблявшие алкоголь или эти лекарства, особенно чувствительны к токсическому действию парацетамола.

Признаки и симптомы острого отравления

Ранние симптомы даже потенциально смертельной передозировки парацетамола неспецифичны и малозаметны. В первые 12 ч единственные проявления — это тошнота и рвота. Признаки распространенного поражения печеночных клеток, включая желтуху, болезненность живота, продолжительную тошноту и рвоту, появляются через 24–36 ч после передозировки. В наиболее тяжелых случаях ухудшение функции печени приводит к острой печеночной недостаточности через несколько дней. Сонливость, переходящая в кому, является признаком этой поздней стадии.

Принципы лечения передозировки

Если лечение начато достаточно рано (через 12 ч), можно надеяться на полное выздоровление даже после приема потенциально смертельной дозы парацетамола. Из-за высокой скорости всасывания препарата в кишечнике усилия, направленные на ее снижение, включая промывание желудка и прием активированного угля, эффективны, если только начаты не позднее 1–2 ч после приема препарата. Наиболее эффективным является раннее назначение антидота N-ацетилцистеина (NAC) внутривенно. В организме NAC превращается в глутатион А — вещество, необходимое для инактивации NAPQI, токсического метаболита парацетамола. Введение NAC предупреждает повреждение клеток печени, если проводится не позднее 12 ч после передозировки. Хотя и с меньшей эффективностью, такое лечение может оказать действие через 24 ч, а в некоторых случаях и через 72 ч после передозировки.

АСПИРИН

Всасывание, метаболизм и острая токсичность

Всасывание аспирина из желудочно-кишечного тракта зависит от его количества и лекарственной формы. Обычный аспирин

(без кишечнорастворимой оболочки), принятый в терапевтических дозах, всасывается в течение 2 ч. Большие количества обычного аспирина замедляют поступление содержимого желудка в кишку, в результате чего всасывание препарата задерживается до 6 ч. Аспирин, покрытый специальной оболочкой, которая предназначена для предупреждения его контакта с кислой средой желудка и начинает растворяться только в щелочной среде кишечника, полностью всасывается в течение 12 ч.

После всасывания аспирин быстро гидролизуется до салициловой кислоты (салицилата). Именно это вещество обусловливает и острую токсичность аспирина, и его терапевтическое действие. До выведения с мочой часть молекул салицилата конъюгирует с глицином или с глюкуронатом, но ферменты, необходимые для этих обезвреживающих реакций, быстро насыщаются даже при терапевтических уровнях салицилата. Вследствие этого салицилат накапливается в тканях в количествах, зависящих от дозы. Повышенная концентрация салицилата в сыворотке стимулирует дыхательный центр, вызывая гипервентиляцию, усиленное выведение CO_2 и респираторный алкалоз (гл. 6). Салицилат в токсических концентрациях нарушает клеточный метаболизм, вызывая гипертермию, потливость и аномально высокую продукцию метаболических кислот. Эти кислоты вместе с салицилатом, который сам является кислотой, накапливаются в крови, вызывая метаболический ацидоз. Салицилат вызывает повышение проницаемости сосудов легких, предрасполагая к развитию отека легких, особенно у курящих и пожилых лиц. Наконец, так как салицилат может нарушать нормальное регулирование концентрации глюкозы в крови, передозировка аспирина может вызвать гипогликемию или снизить уровень глюкозы в мозге, несмотря на нормальный уровень глюкозы в крови. Легкое отравление возникает после приема разовой дозы около 150 мг/кг массы тела, тяжелое — более 500 мг/кг. Для взрослого человека со средним весом около 70 кг достаточно 20 таблеток по 500 мг или 30 по 325 мг, чтобы развилось легкое отравление.

Признаки острого отравления

Отравление салицилатом гораздо легче распознается на ранних стадиях, чем отравление парацетамолом. Легкое или умеренное отравление обычно вызывает тошноту, рвоту и звон в ушах с потерей слуха. У пациентов, как правило, наблюдаются гипервен-

тиляция, повышение температуры и потливость. Признаком тяжелого отравления является обезвоживание как следствие рвоты, повышенного потоотделения и гипервентиляции. Анализ газов крови выявляет нарушение кислотно-основного равновесия (респираторный алкалоз, метаболический ацидоз или их сочетание). Низкий уровень pH крови является плохим прогностическим признаком из-за избыточного поступления салицилата в ткани. Проникновение салицилата в клетки мозга вызывает дополнительные неврологические симптомы, включая спутанность сознания, бред и крайнее возбуждение. Может наблюдаться и потеря сознания, но это встречается редко.

Принципы лечения передозировки

Для лечения передозировки аспирина не существует антидота, как в случае с парацетамолом. Лечение основано на трех главных принципах:

- предупреждении дальнейшего всасывания аспирина из желудочно-кишечного тракта;
- усилении выведения салицилата с мочой;
- коррекции обезвоживания и нарушенного кислотно-основного и электролитного баланса, а также гипогликемии при ее наличии.

Задержка всасывания высоких доз аспирина в кишечнике, особенно форм, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, позволяет рассчитывать на успех промывания желудка и назначения активированного угля в более поздние сроки, чем при передозировке парацетамола, хотя, конечно, чем раньше начаты эти мероприятия, тем они более эффективны. Выведение салицилата с мочой усиливается, если она имеет щелочную реакцию и если мочеотделение повышено. Этого достигают назначением больших количеств натрия бикарбоната. Такое лечение имеет дополнительное преимущество, так как ощелачивает кровь и препятствует таким образом проникновению салицилата в клетки. В наиболее тяжелых случаях можно удалять салицилат из крови с помощью гемодиализа или перитонеального диализа. В растворы, которые вводят внутривенно для коррекции нарушений водно-электролитного баланса, можно добавлять глюкозу, так как существуют доказательства того, что при отравлениях умеренной степени и в тяжелых случаях имеется недостаток глюкозы в ткани мозга, даже если ее уровень в крови остается нормальным.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ САЛИЦИЛАТА И ПАРАЦЕТАМОЛА

Подготовка пациента. Специальной подготовки не требуется.

Время взятия образца крови. Необходимо зарегистрировать время взятия крови и время приема препарата (если оно известно). Из-за меняющейся скорости всасывания парацетамола невозможно точно интерпретировать результаты анализа крови, взятой раньше чем через 4 ч после приема препарата. Поэтому взятие пробы должно быть отложено до момента, когда пройдет 4 ч после приема препарата. Во всех случаях отравлений салицилатами полезно знать их пиковую концентрацию в крови. Ее можно уловить, только выполняя анализ каждые 3 ч, до того времени, как будет обнаружена тенденция к снижению.

Требования к пробе крови. Для оценки уровней парацетамола или салицилата требуется 5 мл венозной крови. Анализ проводят в сыворотке или плазме. Если используют сыворотку, кровь нужно собрать в обычную пробирку без всяких добавок. Если используют плазму, кровь собирают в пробирку, содержащую антикоагулянт гепарин литий.

Транспортировка образцов. Результаты определения содержания салицилата и парацетамола требуются для немедленного начала лечения пациента, поэтому анализ должен рассматриваться как срочный и отправляться в лабораторию без промедления.

Интерпретация результатов определения концентрации парацетамола. Не существует общего мнения относительно единиц измерения содержания парацетамола. Некоторые лаборатории используют традиционные единицы (мг/л или г/мл). Заметим, что 1 мг/л = = 1 мкг/мл. Другие лаборатории используют единицы СИ (мкмоль/л или мкмоль/мл). Заметим, что 1 мкмоль/мл = 1000 мкмоль/л. Если спутать эти единицы, возможна неправильная интерпретация, что может привести к опасным последствиям.

Точная интерпретация результатов определения парацетамола зависит в первую очередь от того, известно ли приблизительно время, когда произошло отравление. На рис. 13.2 представлена широко используемая номограмма, которая позволяет оценить степень передозировки. Она основана на значениях концентрации парацетамола в каждый момент времени (в часах), которое прошло после приема препарата. Например, на графике можно видеть, что концентрация парацетамола, равная 80 мг/л через 4 ч после передозировки, указывает на то, что повреждение печени маловероятно. Однако тот же уровень парацетамола через 12 ч свидетельствует о том, что без введения антидота можно ожидать тяжелого и даже смертельного поражения печени.

Этот график демонстрирует два важных признака отравления парацетамолом. Первый: невозможно точно оценить тяжесть отрав-

Окончание на след. стр.

Окончание

ления, основываясь на результатах анализа, проведенного раньше чем через 4 ч после отравления. При таких условиях потребуется повторное взятие крови. Второй: любые измеримые количества парацетамола в сыворотке через 24 ч или позднее указывают на плохой прогноз, особенно потому, что введение антидота на такой поздней стадии, вероятно, не будет эффективным.

Интерпретация результатов определения уровня салицилата. И в этом случае не существует соглашения между лабораториями относительно используемых единиц измерения. Большинство лабораторий использует мг/л или мг/дл. Заметим, что концентрация салицилата 10 мг/дл = 100 мг/л.

Пациенты, длительно принимающие высокие дозы аспирина при хронических воспалительных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, обычно имеют сывороточную концентрацию салицилата 25–35 мг/дл (250–350 мг/л). Такие уровни редко связаны с какими-либо симптомами отравления. Легкое или средней тяжести отравление происходит при концентрации салицилата 30–80 мг/дл (300–800 мг/л), в то время как уровень выше 80 мг/дл связан с тяжелым отравлением. Около 5% пациентов, поступивших в больницу с таким уровнем салицилата, погибают. Уровень салицилата в сыворотке позволяет оценить степень тяжести передозировки, но не является таким же надежным показателем, как уровень сывороточного парацетамола при передозировке последнего. Клиническое состояние пациента наряду с результатами определения газов и электролитов крови также важны для прогноза и планирования лечения. Тем не менее можно сделать ряд общих указаний. Почти все пациенты, даже с легким отравлением, нуждаются в промывании желудка или назначении активированного угля. Вероятность того, что пациенту потребуется ощелачивание мочи, возрастает, если уровень салицилата в сыворотке выше 50 мг/дл. Наконец, гемодиализ, который применяют у пациентов с уровнем салицилата выше 80 мг/дл, может быть выбран для лечения пациентов с серьезными заболеваниями почек.

Подъем содержания сывороточного салицилата в процессе лечения может указывать на продолжающееся всасывание или недостаточное выведение его с мочой. Снижение уровня сывороточного салицилата подтверждает, что лечение, направленное на стимуляцию выведения его с мочой, эффективно. Иногда снижение сывороточной концентрации отражает разведение крови, если вводятся большие объемы жидкости.

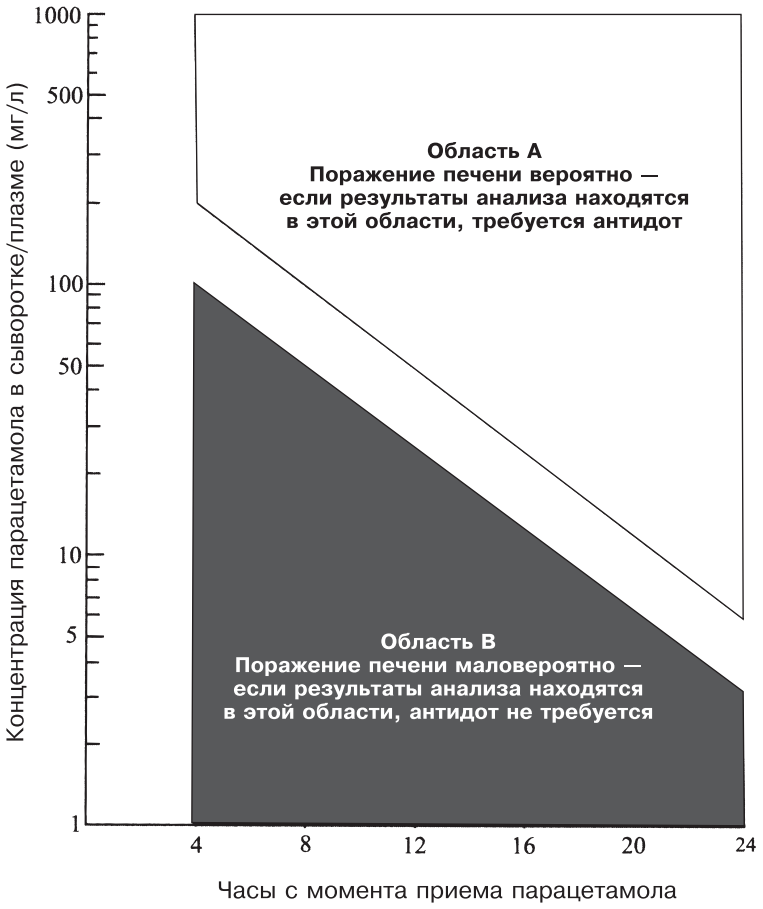


Рис. 13.2. Интерпретация уровня сывороточного парацетамола после передозировки. Примечания: 1) если результат находится между областями А и В, введение антидота необходимо лишь для пациентов, которые употребляли алкоголь или некоторые лекарственные препараты, повышающие токсичность парацетамола; 2) невозможно интерпретировать уровень парацетамола, если кровь взята менее чем через 4 ч после передозировки

История болезни 12

Эндрю Робертс, 23-летний студент университета, был расстроен провалом на выпускном экзамене. Выпив большое количество алкоголя, он вернулся домой, принял 18 таблеток парацетамола

и заснул. Проснувшись на следующее утро, через 6 ч после приема таблеток, он почувствовал тошноту и крайнее сожаление о том, что сделал вчера. Беспокоясь о возможных последствиях, он позвонил в отделение неотложной помощи местной больницы, чтобы получить совет.

1. Что бы вы ему посоветовали?
2. Нужно ли проводить Эндрю промывание желудка и назначать активированный уголь?
3. О чем говорят результаты анализа?

Обсуждение истории болезни

1. Эндрю принял 9 г парацетамола, что значительно превышает рекомендуемую терапевтическую дозу (1 г). Если считать, что его вес равен 70 кг, 9 г составляют дозу, равную 9000/70 мг/кг (то есть 129 мг/кг). Поражение печени маловероятно, если разовая доза меньше 150 мг/кг. Однако необходимо принять во внимание тот факт, что Эндрю употреблял алкоголь, так как алкоголь повышает продукцию ферментов, необходимых для окисления парацетамола в токсичный метаболит. Токсичность парацетамола возрастает, если имело место употребление алкоголя. Было бы разумно для мистера Робертса срочно посетить лечебное учреждение для проверки содержания парацетамола в сыворотке.

Эндрю последовал совету, данному ему сотрудниками больницы. Через час он приехал в госпиталь и был встречен служащим отделения неотложной помощи, который взял кровь для определения уровня сывороточного парацетамола. К этому моменту прошло 8 ч со времени приема таблеток. Лаборатория сообщила следующие результаты:

уровень сывороточного парацетамола — 42 мг/л.

2. Парацетамол всасывается из желудочно-кишечного тракта в течение нескольких часов после приема. Очень маловероятно, что какое-либо количество парацетамола осталось в желудке у Эндрю к моменту его приезда в больницу. Эти мероприятия неэффективны на такой поздней стадии.

3. Сверившись с номограммой (рис. 13.2), можно видеть, что Эндрю не подвергается риску поражения печени и не нуждается во введении антидота. Его физическое здоровье было расценено как удовлетворительное.

Цитируемая литература

1. Hawton K., Simkin S. *et al.* (2004) UK legislation on analgesic packs before and after study of long-term effects. *Br. Med. J.* **329**: 1076–1080.
2. Greene S., Dargan P. & Jones A. (2005) Acute poisoning: understanding 90% of cases in a nutshell. *Postgrad. Med. J.*, **81**: 204–216.
3. Morgan O., Griffiths C. & Majeed A. (2005) Impact of paracetamol pack size restrictions on poisoning from paracetamol in England and Wales. *J. Public Health* **27**: 19–24.
4. Wood D., Dargan P. & Jones A. (2005) Measuring plasma salicylate concentrations in all patients with drug overdose or altered consciousness: is it necessary? *Emerg. Med. J.* **22**: 401–403.
5. Chan A., Giovannucci E. & Schernhammer E. (2004) A prospective study of aspirin use and the risk for colorectal adenoma. *Ann. Intern. Med.* **140**: 157–166.
6. Moyisch K., Menezes R. *et al.* (2005) Association between frequent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and breast cancer. *BMC Cancer* **5**: 159.
7. James L., Mayeux P. & Hinson J. (2003) Acetaminophen-indused hepatotoxicity. *Drug Metab. Dispos.* **31**: 1499–1506.

Дополнительная литература

Dargan P., Wallace C. & Jones A. (2002) An evidence-based flowchart to guide management of acute salicylate (aspirin) overdose. *Emerg. Med. J.* **19**: 206–209.
Farley A., Hendry C. & Napier P. (2005) Paracetamol poisoning: physiological aspects and management strategies. *Nurs. Stand.* **19**(38): 58–64.
Littlejohn C. (2004) Management of intentional overdose in A&E departments. *Nurs. Times* **100**(33): 38–43.
Wallace C., Dargan P. & Jones A. (2002) Paracetamol overdose: an evidence based flow chart to guide management. *Emerg. Med. J.* **19**: 202–205.

Глава 14. **Мониторинг лекарственной терапии**

Эта глава посвящена обсуждению возможностей лабораторного определения концентраций лекарственных веществ в крови с целью подбора оптимальной дозы препарата. Такой подход не является необходимым для большинства лекарственных средств, но для некоторых препаратов, включая литий, дигоксин и теофиллин, оценка сывороточной концентрации — наилучший способ подбора необходимой для пациента дозы и предупреждения опасных побочных эффектов. Определение содержания лекарственных препаратов в крови служит также средством подтверждения эффективности терапии. В этой главе мы не обсуждаем другие препараты, при назначении которых применяется мониторинг: антикоагулянты, карбамазепин, вальпроат, фенитоин, некоторые препараты для лечения нарушений сердечного ритма (прокаинамид, хинидин) и антибиотики (гентамицин, ванкомицин).

ЛИТИЙ

Фармакологическое действие и клиническое применение

Хотя точный механизм действия лития плохо понятен, известно, что этот препарат стабилизирует настроение. Его применение ограничено психиатрической практикой, в частности лечением маниакально-депрессивного психоза [1]. Пациенты могут нуждаться в приеме лития многие годы или даже всю жизнь. Литий также может применяться в комбинации с антидепрессантами для лечения тяжелой депрессии, которая не поддается монотерапии антидепрессантами.

Токсические (нежелательные) побочные эффекты

Все лекарства имеют нежелательные побочные эффекты, и литий не является исключением. Литий может нарушать функцию по-

чек, вызывая состояние, известное как нефрогенный диабет, характеризующийся повышенным мочеотделением (полиурия) и жаждой (полидипсия). У пациентов, длительно принимающих литий, может снижаться функция щитовидной железы с появлением симптомов гипотиреоза (гл. 10). Это вызывает дополнительную прибавку массы тела, которая также связана с приемом лития. Такие больные нуждаются в регулярной проверке функции щитовидной железы. Особую осторожность следует проявлять при назначении лития беременным женщинам, так как имеется повышенный риск врожденных уродств, особенно при приеме лития в первые 3 мес. беременности. Литий почти полностью выводится из организма почками. По этой причине отравление литием более вероятно у пожилых больных со сниженной функцией почек или у людей с почечными заболеваниями. Чтобы избежать побочных эффектов, такие пациенты нуждаются в более низкой дозе лития, чем лица с нормально функционирующими почками.

Для чего и когда определяют содержание лития в сыворотке крови

Доза лития, необходимая для лечения или предупреждения маниакальных симптомов (терапевтическая доза), очень близка к токсической. Вместе с другими препаратами, обсуждаемыми в этой главе, литий имеет, как говорят, низкий «терапевтический индекс» (узкое «терапевтическое окно»). К счастью, установлен уровень сывороточного лития, который обеспечивает максимальный терапевтический эффект при минимальном токсическом воздействии на пациента. Содержание лития в сыворотке крови определяют в начале лечения, чтобы назначить правильную дозу. Если полученный уровень ниже терапевтического, дозу повышают, если выше — снижают. Установив безопасную и эффективную поддерживающую дозу, уровень лития в сыворотке необходимо проверять каждую неделю первые 4 нед., а затем — каждые 3 мес. Если возникают какие-либо симптомы отравления при лечении или в случае преднамеренной передозировки, требуется срочный анализ.

Пациенты с маниакально-депрессивным психозом могут нерегулярно принимать литий, когда выраженная симптоматика уменьшается. Они иногда ошибочно полагают, что не нуждаются в лекарстве, и прекращают прием таблеток без консультации с врачом. Определение сывороточной концентрации лития позволяет подтвердить, что пациент продолжает прием препарата.

ДИГОКСИН

Фармакологическое действие и клиническое применение

Дигоксин широко применяется для лечения болезней сердца. Он представляет собой смесь веществ, выделенных из листьев наперстянки (*Digitalis lanata*). Дигоксин угнетает фермент АТФазу, который необходим для работы натрий-калиевого насоса (глава 3), находящегося в мембранах всех клеток и поддерживающего разницу концентраций ионов натрия и калия в клетках и во внеклеточной среде. Эффектом снижения активности натрий-калиевого насоса (и, таким образом, назначения дигоксина) является повышение концентраций ионов натрия и кальция, а также снижение концентрации ионов калия внутри клеток. Именно повышение концентрации кальция в мышечных клетках сердца вызывает, как полагают, положительный инотропный эффект дигоксина (увеличение силы мышечных сокращений). Это свойство дигоксина используют для лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

ХСН — часто встречающееся заболевание в старости: средний возраст больных на момент постановки диагноза ХСН составляет 76 лет. Распространенность заболевания растет по мере увеличения возраста. Если среди 65–74-летних пациентов она встречается у 1 человека из 35, то среди 85-летних — уже у 1 из 7 [2]. Основная проблема больных с ХСН — снижение насосной функции сердца настолько, что становится невозможно поддерживать нормальный сердечный выброс и доставлять с кровью питательные вещества и кислород к тканям в требуемых количествах. Две основные причины развития ХСН — это ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия.

На первых стадиях развития болезни возникают два основных симптома: одышка в ответ на незначительные усилия и слабость. В результате включаются такие компенсаторные механизмы, как задержка натрия и воды, что приводит к отекам и припухлости лодыжек. Накопление жидкости в легких (легочный отек) усугубляет одышку, которая возникает и в покое и усиливается в положении лежа. Могут наблюдаться и генерализованные отеки, ассоциирующиеся с болевыми ощущениями и чувством дискомфорта в брюшной полости, и с увеличением массы тела. ХСН нельзя вылечить, но можно улучшить качество жизни, в том числе с помощью лекарственной терапии.

В течение многих лет дигоксин (в комбинации с диуретиками) был основным препаратом, который назначали всем больным, страдающим ХСН. С внедрением новых терапевтических подходов (использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и β-блокаторов + диуретиков) дигоксин стали применять более избирательно. Это по-прежнему средство первой линии для пациентов, у которых ХСН осложнена сердечными аритмиями, в частности фибрилляцией предсердий [4]. Он также показан тем больным, состояние которых ухудшается (или не улучшается) при использовании ингибиторов АПФ, β-блокаторов и диуретиков в оптимальных дозах [3].

Токсические (нежелательные) побочные эффекты

Симптомы отравления дигоксином включают тошноту, рвоту, диарею и потерю аппетита. Часто встречается аритмия, которая может проявляться или замедлением (брадикардия), или учащением (тахикардия) сердечных сокращений. При тяжелых отравлениях аритмия может угрожать жизни. Могут встречаться нарушения зрения, включая расплывчатость изображения и потерю способности различать некоторые цвета. Мозговые эффекты включают спутанность сознания и беспокойство; иногда отравление дигоксином может вызвать острый психоз. Основное действие дигоксина на натрий-калиевый насос состоит в том, что отравление дигоксином сопровождается повышением уровня сывороточного калия.

Основная часть дигоксина в норме выводится почками в неизмененном виде. Пациенты со сниженной функцией почек (пожилые люди и страдающие почечными заболеваниями) не могут выводить дигоксин так же эффективно, как лица с нормальной функцией почек, и поэтому подвергаются большему риску отравления дигоксином. Аномально низкая концентрация сывороточного калия (гипокалиемия) часто является результатом лечения диуретиками, которые усиливают токсичность дигоксина. Низкий уровень сывороточного магния и высокий уровень сывороточного кальция вызывают сходный эффект.

Для чего и когда определяют содержание дигоксина в сыворотке крови

Обычно мониторинг уровня сывороточного дигоксина не является необходимым для всех пациентов, принимающих препарат. Однако, как и литий, дигоксин имеет низкий терапевтический

индекс. Сывороточный уровень дигоксина, необходимый для терапевтического эффекта, близок к тому, который вызывает симптомы отравления, поэтому отравления дигоксином встречаются относительно часто, особенно среди пожилых людей. К сожалению, многие из симптомов легкого или умеренного отравления неспецифичны и могут быть вызваны основным заболеванием, для лечения которого и был назначен дигоксин. Единственным способом установления или исключения диагноза отравления дигоксином является определение его концентрации в сыворотке. Необходимость определения уровня дигоксина может быть вызвана недостаточным клиническим ответом на стандартную дозу дигоксина. Если результат ниже терапевтического уровня, назначение более высокой дозы может считаться безопасным. Наконец, анализ может проводиться для проверки того, выполняет ли пациент назначение врача.

ТЕОФИЛЛИН

Фармакологическое действие и клиническое применение

Теофиллин — природное вещество, которое вместе с кофеином содержится в листьях чая. Теофиллин имеет три важных фармакологических свойства: стимулирует сердечную мышцу, расслабляет гладкую мускулатуру, особенно мышцы бронхиол, и стимулирует центральную нервную систему. Главное клиническое применение теофиллина основано на его влиянии на гладкие мышцы бронхов — его используют как бронходилататор при лечении бронхиальной астмы и хронических обструктивных болезней легких (ХОБЛ).

Бронхиальная астма — заболевание легких, поражающее примерно 5% детей и 2% взрослых в Великобритании, для которого характерны приступы бронхоконстрикции. Вне приступов астматиков можно считать практически здоровыми людьми, однако во время приступов, которые провоцируются различными факторами, в том числе респираторными инфекциями, иритантами окружающей среды (дым, смог и т. п.), физическим напряжением, а в некоторых случаях даже смехом, происходит констрикция дыхательных путей, они воспаляются и начинают продуцировать большое количество слизи. Это выражается в характерных для астмы симптомах: кашле, хрипах и одышке. В наиболее тяжелых случаях может развиваться дыхательная недостаточность, при которой нарушается нормальный обмен кислорода и углекислого газа, что создает угрозу для жизни.

Хотя при немедленной госпитализации и лечении пациента можно спасти, каждый год погибает около 2000 больных астмой.

Теофиллин назначают перорально для длительной лекарственной терапии хронической астмы с целью предупреждения приступов, а также внутривенно в форме аминофиллина (соль теофиллина) — для неотложного лечения острых приступов. Теофиллин непосредственно расслабляет гладкие мышцы бронхов, «открывая» дыхательные пути. Бронходилататорный эффект препарата более выражен, если воздухоносные пути уже сокращены, как это бывает у больных бронхиальной астмой.

Бронхидилатирующие свойства теофиллина используются не только при бронхиальной астме, но и при ХОБЛ. Считается, что другой эффект теофиллина — способность стимулировать дыхательные центры центральной нервной системы — лежит в основе его эффективности при апноэ у недоношенных детей. Внезапные остановки дыхания длительностью ≥ 20 с создают опасность повреждения структур головного мозга у таких младенцев. Лечение теофиллином уменьшает как частоту, так и продолжительность эпизодов апноэ.

Токсические (нежелательные) побочные эффекты

При терапии теофиллином у многих пациентов появляются некоторые побочные эффекты. Поэтому препарат обычно назначают только после безуспешного лечения другими противоастматическими лекарствами. Тошнота, рвота и потеря аппетита являются наиболее частыми признаками легкого отравления. Головная боль, бессонница, нервозность и повышенная раздражительность отражают действие теофиллина на ЦНС. Хотя у многих пациентов в начале лечения теофиллином могут быть и желудочно-кишечные симптомы, и симптомы поражения ЦНС, в дальнейшем они обычно исчезают. Теофиллин является раздражителем желудочно-кишечного тракта, что может привести к образованию пептических язв. Помимо описанных симптомов, выраженное отравление может проявляться сердцебиениями, увеличением частоты сердечных сокращений и нарушением сердечного ритма (чаще синусовой тахикардией). Остановка сердца может произойти у пациентов, получивших высокую разовую дозу теофиллина при остром приступе астмы. Выраженное отравление сопровождается судорогами и потерей сознания. Хотя и редко, но тяжелое отравление может оказаться смертельным.

Некоторые болезни (например, болезни печени, хроническая сердечная недостаточность и любые состояния, связанные с по-

стоянной лихорадкой) вызывают снижение скорости выведения теофиллина из организма и последующее повышение его уровня в крови, приводящее к появлению симптомов отравления. Больные астмой с такими сопутствующими заболеваниями требуют снижения дозы и тщательного наблюдения, чтобы избежать осложнений. Напротив, у курящих пациентов теофиллин выводится более эффективно, чем у некурящих, поэтому им для достижения терапевтического эффекта требуется назначение более высоких доз. Отравление может возникнуть после прекращения курения, если доза не снижена. Многие лекарства, включая некоторые антибиотики, а также алкоголь снижают выведение теофиллина, повышая таким образом токсичность применяемой дозы. При назначении теофиллина необходимо иметь сведения обо всех лекарственных препаратах, которые принимает пациент.

Для чего и когда определяют содержание теофиллина в сыворотке крови

Теофиллин имеет низкий терапевтический индекс: его уровень в сыворотке, необходимый для достижения терапевтического эффекта, близок к тому, который вызывает симптомы отравления. Хотя терапевтический сывороточный уровень установлен, доза, необходимая для его достижения, варьируется. Поэтому все пациенты нуждаются в проверке содержания теофиллина в сыворотке в начале лечения. Обычно дозу постепенно повышают до тех пор, пока уровень теофиллина в сыворотке находится в терапевтических границах. По достижении безопасной и эффективной дозы уровень теофиллина проверяют каждые 6–12 мес. Более частые проверки требуются у пациентов со сниженной способностью к выведению теофиллина. Все они подвержены повышенному риску отравления теофиллином. В эту группу входят:

- пожилые больные;
- пациенты с сопутствующими заболеваниями печени (цирроз, гепатит);
- пациенты с сопутствующей сердечной недостаточностью;
- пациенты с острыми заболеваниями (получающие интенсивное лечение);
- пациенты, принимающие другие лекарственные препараты.

У всех пациентов с симптомами отравления следует проверить сывороточный уровень теофиллина, чтобы решить, нужно снизить дозу или временно отменить препарат.

Больным, у которых терапия неэффективна, может потребоваться более высокая доза препарата. Дозу повышают, если содержание теофиллина в сыворотке крови ниже терапевтического уровня.

ЛАБОРАТОРНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ЛИТИЯ, ДИГОКСИНА И ТЕОФИЛЛИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Подготовка пациента. Специальной подготовки не требуется.
Требования к образцу крови. Необходимо 5 мл венозной крови, собранной в простую стеклянную пробирку без добавок.
Время взятия пробы. Концентрация в крови любых лекарств варьируется в зависимости от времени последнего приема препарата. Поэтому время взятия крови очень важно для точной интерпретации результатов мониторинга.

- Кровь для определения содержания лития следует брать через 12 ч после последнего приема препарата.
- Кровь для определения содержания дигоксина следует брать через 6 ч после последнего приема препарата.
- Кровь для определения содержания теофиллина следует брать через 1–2 ч после последнего приема препарата.

Если у пациента имеются признаки отравления или подозревается преднамеренная передозировка, необходим срочный анализ. При этих условиях ясно, что кровь должна быть взята немедленно; важно отметить время взятия крови и время приема последней дозы препарата, если это известно.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

СЫВОРОТОЧНЫЙ ЛИТИЙ

Терапевтический уровень для пациентов с острой манией составляет 0,8–0,5 ммоль/л. Терапевтический уровень поддерживающей дозы, предупреждающей развитие симптомов, — 0,5–1,0 ммоль/л.

Целью является поддержание сывороточного уровня лития в терапевтических границах. Пациенты, у которых в настоящий момент имеются симптомы острой мании, могут быть устойчивыми к более высоким дозам лития, чем пациенты без симптоматики, поэтому терапевтические уровни различаются. После исчезновения острой симптоматики и стабилизации состояния должна быть назначена поддерживающая доза, при которой сывороточная концентрация находится на нижней границе терапевтического уровня.

Окончание на след. стр.

Окончание

Симптомы легкого отравления (диарея, тошнота, тремор рук) обычно появляются, когда уровень сывороточного лития выше 1,5 ммоль/л. У небольшой части пациентов признаки отравления литием могут иметь место и при уровне препарата ниже 1,5 ммоль/л. Более тяжелые симптомы, включая спутанность сознания, головокружение, звон в ушах, аритмии, нарушения зрения, связаны с уровнем лития в сыворотке крови выше 2,0 ммоль/л. При тяжелом отравлении (содержание лития в сыворотке больше 2,5 ммоль/л), если немедленно не начать мероприятия по выведению лития из организма, могут наступить потеря сознания и смерть.

СЫВОРОТОЧНЫЙ ДИГОКСИН

Терапевтический уровень — 1,0–2,6 нмоль/л.

Симптомы отравления обычно появляются при концентрации дигоксина выше 3,0 нмоль/л. Однако некоторые пациенты (например, с гипогликемией, гипомагниемией, гиперкалиемией и заболеваниями щитовидной железы) особенно чувствительны к действию дигоксина. У них симптомы отравления могут возникать при уровнях дигоксина ниже 3,0 нмоль/л и даже при терапевтических уровнях. Если можно исключить причины, вызывающие повышенную чувствительность, то при выявлении терапевтических уровней сывороточного дигоксина маловероятно, что подозрительные симптомы вызваны отравлением. В этих случаях нужно думать о других причинах, и нет необходимости в снижении дозы. И наоборот, если у пациента определенная доза дигоксина не оказывает ожидаемого клинического эффекта, уровень дигоксина в сыворотке ниже 0,8 нмоль/л (значительно ниже терапевтического уровня) указывает на то, что назначенная доза недостаточна и ее можно повысить.

СЫВОРОТОЧНЫЙ ТЕОФИЛЛИН

Терапевтический уровень препарата для лечения бронхиальной астмы равен 55–110 мкмоль/л (10–20 мг/л). Терапевтический уровень для лечения апноэ составляет 28–44 мкмоль/л (8–20 мг/л).

Целью является поддержание уровня теофиллина в сыворотке крови в терапевтических границах. Уровень ниже терапевтического, вероятно, не будет эффективным, а уровень, превышающий терапевтический, проявится нежелательными побочными эффектами. При легком отравлении и отравлении средней тяжести сывороточный уровень теофиллина повышается до 110–165 мкмоль/л (20–30 мг/л). Тяжелое отравление с ортостатическим коллапсом и угрожающими жизни нарушениями сердечного ритма наблюдается, если сывороточный уровень превышает 165 мкмоль/л (30 мг/л).

История болезни 13

У мистера Андерсона, 75 лет, сердечную недостаточность впервые заподозрили десять лет назад, когда он заметил появление одышки при подъеме по лестнице. В следующие год или два его состояние постепенно ухудшалось. Появилась одышка в положении лежа, что затрудняло сон и заставляло спать в полусидячем положении, развились отеки нижних конечностей. Были назначены дигоксин и пероральные диуретики. Хотя для лечения отеков требовались все возрастающие количества диуретиков, симптоматика уменьшилась, больной оставался физически активным благодаря дигоксину. Однако месяц назад его состояние стало хуже. Перед поступлением в больницу он не мог активно двигаться, предпочитая спать в кресле на первом этаже, а не подниматься на ночь в спальню. Его лодыжки были настолько отечны, что он не мог носить ботинки. Несмотря на потерю аппетита, его вес возрастал за счет накопления отечной жидкости. При поступлении в больницу уровень сывороточного дигоксина составлял 2,2 нмоль/л, а уровень сывороточного калия — 3,6 ммоль/л. В течение следующих двух дней он получал перорально большие дозы фуросемида с целью выведения накопившейся жидкости. К третьему дню пребывания в больнице пациент потерял 12 кг веса. Хотя вес мистера Андерсона нормализовался, он чувствовал слабость, тошноту, ощущал частые позывы к рвоте, жаловался на головную боль и стал сонливым. Так как все эти симптомы являются признаками отравления дигоксином, была взята кровь для определения уровня дигоксина, а также содержания мочевины и электролитов. Лаборатория сообщила следующие результаты:

сывороточный дигоксин	— 2,1 нмоль/л;
сывороточный калий	— 2,4 ммоль/л.
сывороточный креатинин	— 110 мкмоль/л.

1. Указывают ли результаты анализа, полученные при поступлении в больницу или через три дня, что мистер Андерсон принимает слишком много дигоксина?
2. Нормальны ли результаты определения уровня калия в сыворотке крови (см. гл. 4)?
3. Почему у мистера Андерсона внезапно появились симптомы отравления дигоксином, несмотря на то что доза лекарства не повышалась в течение пяти лет?

Обсуждение истории болезни

1. Результаты обоих анализов находятся в пределах нормы. Усиление сердечной недостаточности у мистера Андерсона перед поступлением в больницу нельзя приписать его небрежности в приеме дигоксина. Результаты анализов указывают на то, что он получал препарат в необходимой дозе.
2. Нормальный уровень калия в сыворотке равен 3,6–5,0 ммоль/л. При поступлении в больницу уровень калия у пациента был на нижней границе нормы, а на третий день после терапии диуретиками еще более заметно снижен.
3. Выведение жидкости с мочой, вызванное назначением фуросемида, в чем мистер Андерсон нуждался немедленно, сопровождалось повышенной потерей калия. Это хорошо известный побочный эффект лечения диуретиками. Так как перед началом лечения уровень калия был на нижней границе нормы, возможно, из-за его недостаточного поступления с пищей, усиленное выведение с мочой снизило сывороточную концентрацию. В результате развилась значительная гипокалиемия. Низкий уровень калия в крови повышает токсичность дигоксина, поэтому в данном случае симптомы отравления появились, несмотря на то что уровень дигоксина был в терапевтических границах.
   Лечение отравления дигоксином в этом случае основано не на отмене препарата, что может утяжелить основное заболевание, а на восстановлении уровня сывороточного калия путем назначения соответствующих препаратов.

Цитируемая литература

1. Fraser K., Martin M. *et al.* (2001) Mood disorders: bipolar conditions. *Pharmaceutical Journal* **266**: 824–832.
2. Davies M., Hobbs F. *et al.* (2001) Prevalence of left-ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Echocardiographic Heart of England Screening study: a population based study. *Lancet* **358**: 439–444.
3. National Institute for Clinical Excellence (2003) Chronic heart failure. Management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care. *Clinical Guideline 5* London: NICE.
4. Cowie M., Wood D. *et al.* (1999) Incidence and aetiology of heart failure: a population based study. *Eur. Heart J.* **20**: 421–428.

Дополнительная литература

Digitalis Investigation Group (1997) The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *New Eng. J. Med.* **336**: 525–533.

Frings C. (1987) Lithium monitoring. *Clinics in Lab. Med.* **7**: 545–550.

Grange J. (2005) The role of nurses in management of heart failure. *Heart* **91** Suppl 2: ii: 39–42; discussion ii: 43–48.

Jefferson J. (1998) Lithium. *Br. Med. J.* **316**: 1330–1331.

Rowe D., Watson I. *et al.* (1988) The clinical use and measurement of theophylline. *Ann. Clin. Biochem.* **25**: 4–26.

Часть

III Гематологические тесты

Глава 15. Общий анализ крови: количество эритроцитов, содержание гемоглобина и индексы эритроцитов

Из всех лабораторных тестов наиболее востребован общий (клинический) анализ крови, отражающий широкий спектр как часто встречающихся, так и менее распространенных нарушений здоровья, которые могут быть связаны с отклонениями количества клеток крови от нормы. Конечно, это не один тест, а набор анализов, включающий подсчет каждого из трех видов форменных элементов крови: эритроцитов, лейкоцитов и кровяных пластинок (тромбоцитов). В первой из двух глав, посвященных общему анализу крови, рассмотрены подсчет количества эритроцитов и некоторые другие тесты, входящие в него и относящиеся к функции эритроцитов. Все эти анализы (в табл. 15.1) используются главным образом, чтобы выявить больных анемией. Они также помогают в определении причин анемии. В следующей главе обсуждается значение общего и дифференциального подсчета лейкоцитов, а в гл. 17, посвященной анализу свертывающей системы крови, — подсчета тромбоцитов.

НОРМАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Воспроизводство эритроцитов

Из трех типов форменных элементов крови эритроциты — наиболее многочисленный, их количество превосходит число лейкоцитов примерно в 1000 раз, а кровяных пластинок в 100 раз. Процесс воспроизводства клеток крови, который называется гемопоэзом, происходит в костном мозге. В раннем детстве все ко-

Таблица 15.1. **Лабораторные анализы, оценивающие функции эритроцитов**

Показатель	Что измеряется	Единицы измерения
Количество эритроцитов	Концентрация эритроцитов в крови	$n \times 10^{12}$/л
Гемоглобин	Концентрация гемоглобина в крови*	г/100 мл (г/дл)
Гематокрит	Процентная доля эритроцитов в цельной крови	%
Средний объем эритроцита	Средний объем эритроцита	Фемтолитр (1 фемтолитр = $= 1 \times 10^{-15}$/ л)
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците	Средняя концентрация гемоглобина в эритроците	г/100 мл (г/дл)
Широта распределения эритроцитов	Вариабельность эритроцитов по объему	Процент (%)

Мазок крови. Для этого анализа кровь тонко распределяют по предметному стеклу, окрашивают и полученный препарат просматривают под микроскопом. При этом детально описывают любые изменения формы и размеров эритроцитов. Мазки крови обычно исследуют в случае, если анализы, приведенные выше, отклоняются от нормы.

сти содержат костный мозг, способный вырабатывать клетки крови, но у взрослых этот процесс ограничен костным мозгом ребер, позвонков, грудины, лопаток, тазовых костей и эпифизами длинных костей, например бедра и плеча. Все клетки крови происходят от так называемых плюрипотентных (полипотентных) стволовых клеток костного мозга, которые потенциально способны превращаться в клетки, предназначенные стать зрелыми эритроцитами, лейкоцитами или тромбоцитами. Наиболее примитивная из этих клеток в костном мозге, которая обязательно превратится в зрелый эритроцит — пронормобласт. Он развивается путем деления и дифференцировки, проходя хоро-

* В лабораториях России принято использовать единицы СИ для измерения, согласно которым концентрация гемоглобина измеряется в г/л. Для пересчета приводимых в пособии значений, выраженных в г/дл, в единицы СИ необходимо умножить результат на коэффициент 10. Например, 14 г/дл соответствует 140 г/л. Кроме того, необходимо учитывать половые различия нормальных значений. — *В. Э.*

шо различимые стадии: нормобласт, ретикулоцит, и, наконец, зрелый эритроцит (рис. 15.1). Это развитие от стволовой клетки до зрелого эритроцита характеризуется следующими чертами:

- постепенным уменьшением размера;
- потерей ядра и, следовательно, способностью к делению;
- потерей внутриклеточных органелл.

Последняя стадия созревания (ретикулоцита в эритроцит) происходит как в костном мозге, так и в периферической крови; обычно 1–2% циркулирующих эритроцитов являются ретикулоцитами. Никаких более ранних форм эритроцитов в норме кровь не содержит.

Продолжительность жизни эритроцитов составляет около 120 дней. Необходимо их постоянное обновление: каждую секунду в костном мозге воспроизводятся в среднем около 2,3 млн эритроцитов. Этот процесс регулируется эритропоэтином — гормоном, который синтезируется в клетках почек (рис. 15.2). В ответ на снижение уровня кислорода в крови почка высвобождает эритропоэтин в кровоток для транспортировки его в костный мозг. Здесь эритропоэтин стимулирует воспроизводство эритроцитов. Как только количество эритроцитов повышается, содержание кислорода в крови возрастает и продукция эритропоэтина в почке снижается.

Структура и функции эритроцитов

Структура зрелого эритроцита хорошо подходит для выполнения его основной функции: переноса кислорода от легких к тканям и переноса углекислого газа от тканей к легким. Главное звено этой функции — белок гемоглобин, содержащийся в эритроцитах. Образование гемоглобина происходит в эритроцитах во время их раннего развития в костном мозге и завершается до полного созревания. Каждый зрелый эритроцит (или ретикулоцит) покидает костный мозг с полным комплектом из 250–300 млн молекул гемоглобина. Обычно описываемый как двояковогнутый диск, зрелый эритроцит может быть представлен как сплюснутая сфера, с поверхностными вдавлениями. Эта уникальная форма дает наибольшую площадь поверхности для имеющегося объема, обеспечивая максимальные возможности для обмена кислорода и углекислого газа. Диаметр эритроцита около 8 мкм, что в 2 раза больше диаметра самых мелких кровеносных сосудов, через которые он должен пройти. Мембрана способна

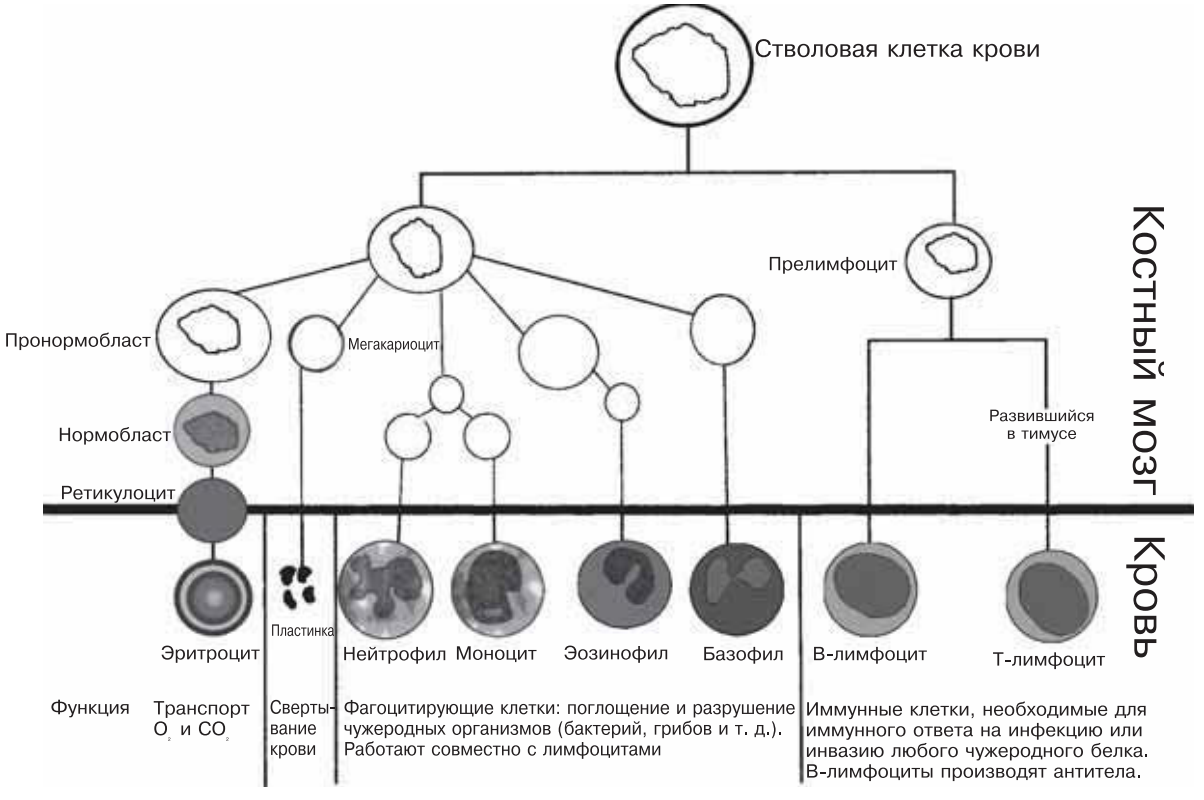


Рис. 15.1. Схема развития клеток крови

Уменьшение количества эритроцитов
вызывает снижение количества кислорода в крови
Снижение количества кислорода стимулирует образование ренина в почках
Эритропоэтин, доставляемый кровью в костный мозг
КОСТНЫЙ МОЗГ. Эритропоэтин усиливает воспроизводство эритроцитов
КОЛИЧЕСТВО ЭРИТРОЦИТОВ ВОССТАНАВЛИВАЕТСЯ

Рис. 15.2. Регуляция продукции эритроцитов

деформироваться, изменяя форму эритроцита так, что он может «протиснуться» через микрососуды в тканях и альвеолах легких, где происходит обмен газов. Эритроцит, не содержащий ядра и других внутриклеточных органелл, можно рассматривать как деформируемую мембранную сумку, заполненную гемоглобином.

Структура и функции гемоглобина

Гемоглобин — это пигмент эритроцитов, переносящий кислород и обусловливающий цвет крови. Молекула гемоглобина (рис. 15.3) состоит из 4 сложенных цепей аминокислот. Вместе они формируют белковую, или глобиновую, часть молекулы. Каждая из четырех глобиновых субъединиц имеет присоединенную группу гема, а в центре каждой группы гема имеется атом железа в форме Fe^{2+}.

В то время как структура группы гема всегда одинакова, точная последовательность аминокислот в глобиновых субъеди-

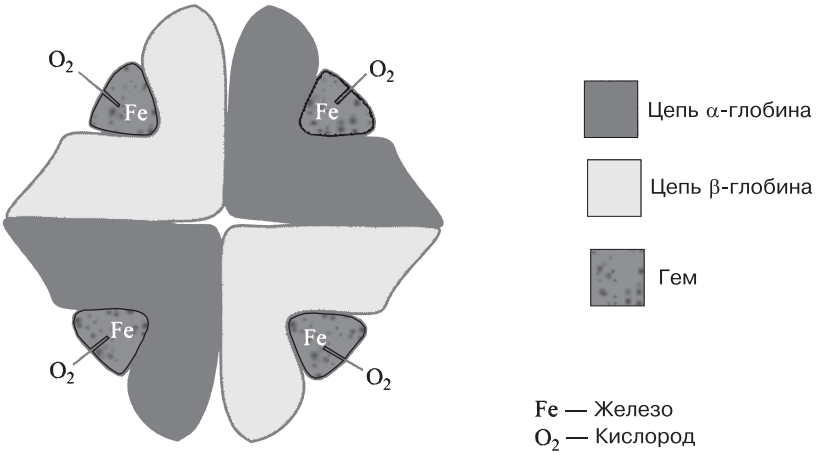


Рис. 15.3. Схема строения молекулы оксигемоглобина взрослых

ницах слегка варьируется — имеется четыре разновидности глобиновых цепей: альфа (α), бета (β), гамма (γ) и дельта (δ). Примерно 97% гемоглобина взрослых — это гемоглобин А (HbA), состоящий из двух α- и двух β-глобиновых субъединиц. Оставшиеся 3% приходятся на HbA2 (две α- и две δ-глобиновых цепи). У развивающегося плода и в первые несколько месяцев жизни образуется только фетальный гемоглобин (HbF), состоящий из двух α- и двух γ-глобиновых субъединиц. Структура гемоглобина не просто интересна сама по себе. Существует большая группа наследуемых нарушений синтеза и структуры гемоглобина. Они имеют общее название гемоглобинопатии. Большинство из них редки, но два, талассемия и серповидноклеточная болезнь (серповидноклеточная анемия), заслуживают особого внимания (см. боксы 1 и 2).

БОКС 1. ГЕМОГЛОБИНОПАТИИ: ТАЛАССЕМИЯ

Талассемии — это группа генетических (наследуемых) нарушений, характеризующихся дефектным синтезом α- или β-глобиновых цепей, что проявляется низким уровнем гемоглобина и анемией. Эти генетические дефекты (их различают более 150) наиболее часто обнаруживают в районах Африки, странах Средиземноморья, Ближнего Востока, Индийского субконтинента и Юго-Восточной

Продолжение на след. стр.

Продолжение

Азии. Все эмигранты из этих регионов подвержены риску. Имеются 4 гена, которые кодируют синтез α-глобина. Если дефект затрагивает эти гены, говорят об α-талассемии. Если дефектен единственный ген, который кодирует синтез β-глобина, заболевание называют β-талассемией. Проявления этих генетических заболеваний весьма разнообразны и зависят от точной природы дефекта и от того, унаследован дефект от одного родителя или от обоих.

МАЛАЯ β-ТАЛАССЕМИЯ (НОСИТЕЛЬСТВО β-ТАЛАССЕМИИ)

При этом состоянии дефектный ген β-глобина унаследован от одного родителя. Так как от другого родителя унаследован нормальный ген, β-глобин лишь слегка изменен, и у пациента образуется почти нормальное количество гемоглобина А (две α- и две β-цепи). Синтез гемоглобина А2 (две α- и две δ-цепи) повышен (это используется для установления диагноза), так что пациенты обычно имеют нормальный уровень общего гемоглобина. Они в целом не анемичны и, как правило, здоровы. Однако женщины с таким генетическим дефектом подвержены риску анемии во время беременности и при некоторых заболеваниях.

БОЛЬШАЯ β-ТАЛАССЕМИЯ

Это значительно более серьезная форма талассемии, которая встречается, когда дефектные гены унаследованы от обоих родителей (гомозиготная форма). Синтез β–глобина серьезно нарушен. Во время внутриутробного развития и в первые месяцы жизни, когда синтезируется фетальный гемоглобин (две α- и две γ-цепи), проблем не возникает. Но примерно в 3 или 6 мес., когда синтез гемоглобина переключается с фетального на взрослый, начинает проявляться дефицит β-глобиновых цепей, который постепенно развивается в тяжелую анемию. Избыточное разрушение эритроцитов приводит к увеличению печени и селезенки. Без регулярных переливаний крови каждые 4–6 нед. больные дети отстают в развитии и умирают в детстве или ранней юности. Перегруженность железом, следующая за повторными переливаниями крови, — большая проблема, которую можно корректировать с помощью препаратов, разрушающих железо. В качестве метода лечения может быть выбрана пересадка костного мозга.

Окончание на след. стр.

Окончание

α-ТАЛАССЕМИЯ

Генетический дефект представляет собой делецию в области генов, кодирующих α-цепи. Тяжесть зависит от того, сколько генов из четырех повреждены. В наиболее тяжелом случае, известном как водянка плода, все четыре гена дефектны, то есть синтеза α-цепей нет вообще. Так как α-цепи необходимы для фетального гемоглобина, гемоглобина А и гемоглобина А2, дефицит гемоглобина слишком значителен для того, чтобы плод выжил, — смерть наступает внутриутробно. Другие формы α-талассемии, при которых дефектны один, два или три гена, проявляются различными степенями анемии.

Все формы талассемии, независимо от того, вызывают они анемию или нет, связаны с изменениями эритроцитов, которые обнаруживаются при клиническом анализе крови в виде снижения среднего объема клетки и уменьшения средней концентрации гемоглобина в эритроците. Таким образом, эритроциты являются гипохромными микроцитами.

БОКС 2. ГЕМОГЛОБИНОПАТИИ: СЕРПОВИДНОКЛЕТОЧНАЯ АНЕМИЯ

Серповидноклеточная анемия обусловлена наследованием специфического дефекта в гене, который кодирует синтез β-глобина. Как все белки, β-глобин состоит из аминокислот, соединенных в определенной последовательности. Шестая аминокислота в нормальном β-глобине — валин. Генетический дефект серповидноклеточной анемии проявляется в синтезе β-глобина с глутаминовой кислотой вместо валина в 6 положении. Эта замена единственной аминокислоты вызывает продукцию аномального гемоглобина (HbS), состоящего из двух нормальных α- и двух аномальных β-цепей. Если дефектный ген унаследован от одного родителя, половина синтезируемого гемоглобина — нормальный гемоглобин А, а вторая — гемоглобин S. Это гетерозиготное состояние известно как серповидноклеточное носительство. Если дефектный ген унаследован от обоих родителей, то нормальный гемоглобин А не синтезируется и практически весь гемоглобин — это гемоглобин S. Это серповидноклеточная болезнь. Гемоглобин S полимеризуется при низком напряжении кислорода, вызывая структурные изменения мембраны эритроцита, которая становится ригидной.

Продолжение на след. стр.

Продолжение

Эритроциты деформируются в серповидные, в связи с чем это состояние и получило свое название. Деформированные эритроциты неустойчивы и легко гемолизируются с развитием гемолитической анемии. Ген серповидноклеточной анемии наиболее часто обнаруживается у африканцев и их потомков (например, жителей Вест-Индии). Он также встречается в некоторых странах Средиземноморья, на Ближнем Востоке и районах Индии.

СЕРПОВИДНОКЛЕТОЧНОЕ НОСИТЕЛЬСТВО

У лиц с серповидноклеточным носительством только около 30–45% гемоглобина представлено гемоглобином S, практически весь остальной — это нормальный гемоглобин А взрослых. Это доброкачественное состояние. Носители в целом не страдают анемией.

Тканевая гипоксия, встречающаяся при некоторых заболеваниях (шок или генерализованная инфекция), может проявляться у таких людей серповидноклеточными кризами, достаточными, чтобы вызвать анемию. Особое внимание требуется, чтобы поддерживать адекватное снабжение тканей кислородом во время анестезии.

СЕРПОВИДНОКЛЕТОЧНАЯ БОЛЕЗНЬ

Проявления серповидноклеточной болезни значительно варьируются: у меньшинства больных вообще нет видимых проявлений болезни продолжительность жизни нормальная, в то время как некоторые погибают в раннем детстве. Симптомы могут обнаруживаться после первых 6 мес. жизни, когда синтез гемоглобина переключается с фетальной формы F на гемоглобин А взрослых.

Главный признак болезни — хроническая гемолитическая анемия. В большинстве случаев заболевание характеризуется периодами ремиссии, прерываемыми исключительно болезненными серповидноклеточными кризами. Эти кризы могут быть спровоцированы различными внешними факторами, включая инфекции, чрезмерные физические нагрузки, эмоциональные переживания, гипоксию и дегидратацию. Серповидноклеточный криз связан с повышенным гемолизом и разрушением серповидных клеток в микрососудах различных органов (селезенка, кости, легкие, мозг), и это является причиной многих осложнений болезни. Заблокированные сосуды препятствуют нормальному кровотоку, и участки тканей, страдающие от отсутствия кислорода и питательных веществ, погибают. Когда это происходит в головном мозге, у пациента может развиться инсульт. Закупорка сосудов глаза приводит к нарушениям зрения.

Окончание на след. стр.

Окончание

Инфаркты растущей костной ткани в раннем детском возрасте могут стать причиной приостановки роста (укорочения по сравнению с нормой) некоторых пальцев. Серповидноклеточная болезнь связана с повышенным риском инфекции, частично из-за повреждения селезенки. До введения в повседневную практику здравоохранения антибиотикопрофилактики одной из главных причин смерти больных с серповидноклеточной анемией был пневмококковый сепсис. Другие способы лечения включают регулярные переливания крови, чтобы заменить гемоглобин S гемоглобином A.

Транспорт кислорода гемоглобином

Свойство гемоглобина связывать кислород определяется тем, что в центре каждого из четырех гемов находится по атому железа. Молекулы кислорода формируют слабую неполярную связь с атомами железа. Продукт этой реакции называется оксигемоглобином. Когда все четыре гема заняты кислородом, говорят, что молекула гемоглобина насыщена. Степень, до которой насыщается гемоглобин, зависит от содержания кислорода в крови. Графически это описывается с помощью кривой диссоциации кислорода (см. рис. 7.2). Из этого графика понятно, что насыщение гемоглобина кислородом увеличивается, когда парциальное давление кислорода в крови (PO_2) повышается. Физиологическое значение этого соотношения лежит в основе транспортной функции гемоглобина. В легких кислород вдыхаемого воздуха проходит через альвеолы в кровь, так что PO_2 высокое (около 95 мм рт. ст.). При высоком PO_2 сродство гемоглобина к кислороду увеличивается и гемоглобин быстро (за несколько секунд) полностью насыщается (до 100%). Наоборот, в тканях PO_2 относительно низкое (только около 40 мм рт. ст.), поэтому и сродство гемоглобина к кислороду снижено. В результате кислород высвобождается из гемоглобина и диффундирует из эритроцитов в тканевые клетки, где используется в процессах клеточного метаболизма.

Роль эритроцитов и гемоглобина в транспорте CO_2

В то время как транспорт кислорода из легких к тканям почти полностью зависит от гемоглобина в эритроцитах, транспорт двуокиси (диоксида) углерода в обратном направлении немного сложнее. Двуокись углерода в отличие от кислорода растворима в плазме крови, так что большое количество CO_2 переносится просто в растворенном виде. Остаток транспортируется эритроцитами.

В тканях CO_2 диффундирует из клеток в кровоток. Часть остается растворенной в плазме, а часть диффундирует в эритроциты. Внутри эритроцитов часть углекислоты соединяется с гемоглобином, освободившимся от кислорода, и формирует карбгемоглобин, а часть соединяется с водой в цитоплазме эритроцитов и образует угольную кислоту. Эту реакцию катализирует фермент карбоангидраза. Угольная кислота диссоциирует на ионы водорода (количество которых определяется гемоглобином) и бикарбонат-ионы, которые диффундируют из эритроцитов в плазму. В легких эти клеточные реакции протекают в обратном направлении, и CO_2, диффундируя из эритроцитов, проходит вместе с CO_2, растворенным в плазме крови, в альвеолы, чтобы выделиться с выдыхаемым воздухом.

Кислород- и CO_2-транспортирующие функции гемоглобина обсуждаются также при рассмотрении физиологии дыхания в гл. 7 — читателю будет полезно еще раз обратиться к материалам соответствующих разделов этой главы.

Нормальное разрушение эритроцитов

Примерно после 120 дней жизни эритроциты теряют жизнеспособность и удаляются из крови ретикулоэндотелиальной системой, когда кровь проходит через костный мозг, селезенку и печень. В этих органах мембрана эритроцитов разрушается, высвобождая гемоглобин, который расщепляется на свои составные части: гем и глобин (см. рис. 11.2). Железо гема используется для воспроизводства новых эритроцитов, а глобиновые цепи разрушаются до аминокислот, которые пополняют запас аминокислот организма. То, что осталось от гема после удаления железа, превращается в желтый пигмент билирубин, который транспортируется кровью к печени для дальнейшего метаболизма и выведения, большей частью с желчью и фекалиями; остаток выделяется в виде метаболитов билирубина — уробилина и уробилиногена — с мочой.

ПОДСЧЕТ КОЛИЧЕСТВА ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КРОВИ

Подготовка пациента. Никакой особой подготовки пациента не требуется.

Продолжение на след. стр.

Продолжение

Время взятия образцов крови. Никаких специальных требований ко времени взятия крови нет, так что лучше брать образцы во время, удобное для доставки их в лабораторию.

Кровь для подсчета эритроцитов не следует хранить больше 12 ч перед отправкой в лабораторию. Общий анализ крови — один из анализов, который может выполняться срочно и, если необходимо, вне рабочих часов лаборатории. В таких случаях требуется позвонить в лабораторию и доставить кровь немедленно после ее взятия.

Типы образцов крови. Предпочтительнее венозная кровь, взятая без применения жгута (если жгут используют, то его не следует накладывать более чем на 1–2 мин перед взятием крови). Если взятие венозной крови затруднительно (например, у младенцев и у пациентов с «плохими» венами), может быть использована взятая должным образом капиллярная кровь.

Емкость для сбора крови. Кровь для подсчета эритроцитов должна быть собрана в специальную пробирку, которая содержит антикоагулянт K^+-ЭДТА. Это предупреждает свертывание крови и сохраняет структуру кровяных клеток.

Объем образца. Пробирки для крови, взятой на клинический анализ, имеют отметку, до которой их следует заполнять. Это обычно 2,5 мл (0,5 мл для капиллярной крови в педиатрической практике). Правильное заполнение пробирки позволяет соблюсти нужное количественное соотношение крови и антикоагулянта. Для получения точного результата очень важно, чтобы крови в пробирке было ни больше, ни меньше необходимого количества и чтобы антикоагулянт и кровь сразу после взятия перемешивались легкими переворачиваниями пробирки. Неадекватное перемешивание может вызвать формирование крошечных кровяных сгустков и привести к ошибкам в результатах.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ: ГЕМОГЛОБИН, ГЕМАТОКРИТ, КОЛИЧЕСТВО ЭРИТРОЦИТОВ, ЭРИТРОЦИТАРНЫЕ ИНДЕКСЫ

НОРМАЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ:

Эритроциты:	мужчины	$4{,}5–6{,}5 \times 10^{12}$/л;
	женщины	$3{,}9–5{,}6 \times 10^{12}$ /л;
	при рождении	$3{,}5–6{,}7 \times 10^{12}$/л;
	у детей	$4{,}1–5{,}3 \times 10^{12}$/л.

Окончание на след. стр.

Окончание

Гемоглобин:	мужчины	13,5–17,5 г/дл;
	женщины	11,5–15,5 г/дл;
	при рождении	14,0–24,0 г/л;
	у детей	11,0–14,0 г/л.
Гематокрит:	мужчины	40–52%;
	женщины	36–48%.

Средний объем эритроцита — 80–95 фл.

взрослые	80–95 фл;
при рождении	100–135 фл;
у детей	71–88 фл.

Средняя концентрация гемоглобина в эритроците — 20–35 г/дл.
Широта распределения эритроцитов — 10–15%.

КРИТИЧЕСКИЕ ЗНАЧЕНИЯ:

Гемоглобин	< 7,0 или > 20,0 г/дл.
Гематокрит	< 20% или > 60%.

ТЕРМИНЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ОПИСАНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ, ИССЛЕДУЕМЫХ ПОД МИКРОСКОПОМ:

Нормоцитоз	— средний размер эритроцитов нормальный.
Микроцитоз	— средний размер эритроцитов меньше нормального.
Макроцитоз	— средний размер эритроцитов больше нормального.
Анизоцитоз	— размеры эритроцитов варьируются.
Пойкилоцитоз	— форма эритроцитов варьируется.
Нормохромия	— эритроциты окрашены нормально, что указывает на нормальное содержание количества гемоглобина в них.
Гипохромия	— эритроциты окрашены слабо, то есть содержание гемоглобина в них меньше нормы.

СОСТОЯНИЯ, СВЯЗАННЫЕ СО СНИЖЕНИЕМ КОЛИЧЕСТВА ЭРИТРОЦИТОВ, ГЕМОГЛОБИНА И ГЕМАТОКРИТА

Анемия

Анемия (буквально «без крови») — совокупность признаков и симптомов, которые вызваны снижением доставки кислорода к тканям из-за уменьшения общего количества эритроцитов и/или уменьшения содержания гемоглобина в крови. Существует множество возможных причин анемии, так что это не самостоятельное заболевание, а скорее сигнал какой-то другой болез-

ни, которая должна быть идентифицирована, чтобы лечение анемии было успешным. Независимо от причины анемия сопровождается снижением содержания гемоглобина. Взрослым диагноз анемии ставят, если содержание гемоглобина меньше 13,5 г/дл у мужчин и меньше 11,5 г/дл у женщин. Детям, у которых в норме уровень гемоглобина ниже, чем у взрослых, анемию диагностируют при содержании гемоглобина менее 11,0 г/дл. Чем ниже результат, тем анемия более тяжелая. Анемию можно исключить, если концентрация гемоглобина укладывается в диапазон референтных значений.

Пониженное количество эритроцитов и уменьшение гематокрита — также признак анемии, хотя величина этого снижения зависит не только от тяжести анемии, но и от ее причины. Главный патологический эффект анемии — ограниченная доставка кислорода к тканям, но степень выраженности анемических симптомов зависит еще от нескольких факторов, включая:

- тяжесть анемии (многие пациенты с легкой анемией, при которой уровень гемоглобина превышает 10 г/дл, не имеют симптомов, но тяжелая анемия, когда уровень гемоглобин менее 6 г/дл, почти всегда связана с проявлением типичной симптоматики);
- скорость развития (при быстром начале анемии более вероятны проявления симптоматики, чем при медленном развитии).

Симптомы анемии

Существует несколько общих признаков анемии, не зависящих от ее причины. Большинство из них являются результатом снижения оксигенации тканей (тканевая гипоксия). Некоторые отражают попытку организма компенсировать пониженный уровень кислорода в тканях. Основные симптомы:

- бледность;
- утомляемость и сонливость;
- одышка, особенно при напряжении;
- головокружение, обмороки;
- головные боли;
- учащение пульса, сердцебиение, тахикардия.

Отсутствие симптомов не исключает анемии: многие анемии средней степени выраженности не дают заметной симптоматики, особенно если анемия развивается медленно. Среди пожилых пациентов есть асимптоматичные больные, страдающие, тем не менее, тяжелой анемией.

Причины анемии

В то время как определение уровня гемоглобина, количества эритроцитов и гематокрита помогают диагностировать анемию и степень ее тяжести, эти анализы не дают никакой информации о ее причине. Анемия может быть вызвана:

- острой потерей крови, например в результате травмы или операции;
- дефицитом железа, необходимого для синтеза гемоглобина (наиболее распространенная причина анемии);
- хроническим воспалением, инфекцией или злокачественным процессом, которые объединяют под названием «анемия при хронических заболеваниях» (АХЗ); это вторая по частоте причина анемии (у пожилых больных, которые особенно часто страдают хроническими заболеваниями,— первая);
- дефицитом витамина B_{12} и/или фолиевой кислоты, необходимых для воспроизводства эритроцитов; наиболее частой в этой группе является так называемая пернициозная анемия;
- дефицитом эритропоэтина, необходимого для регуляции воспроизводства эритроцитов (это главная причина анемии, которая встречается при хронической почечной недостаточности);
- повышенной скоростью разрушения эритроцитов (гемолитические анемии, которые включают серповидноклеточную анемию, трансфузионные реакции, гемолитическую болезнь новорожденных);
- недостаточностью костномозговых стволовых клеток (апластическая анемия), обычно являющейся результатом действия цитотоксических препаратов или радиационной терапии при лечении рака;
- злокачественными болезнями костного мозга (лейкозы, миеломная болезнь).

В определении причины анемии помогает определение индексов эритроцитов: среднего объема эритроцита и средней концентрации гемоглобина в эритроците, вместе с микроскопическим исследованием эритроцитов. Анемии могут быть классифицированы по среднему размеру эритроцита и средней концентрации гемоглобина в эритроците. Значения этих двух индексов позволяют отнести анемию к одной из трех больших групп:

- **микроцитарные анемии** (низкий средний объем эритроцитов);
- **нормоцитарные анемии** (нормальный средний объем эритроцитов);
- **макроцитарные анемии** (высокий средний объем эритроцитов).

Микроцитарные анемии возникают в результате дефицита железа и талассемии. У некоторых пациентов с АХЗ она имеет признаки микроцитарной, но это нетипично.

У большинства пациентов с АХЗ она является нормоцитарной. Анемии этой группы включают: анемии вследствие острой потери крови; гемолитические анемии; анемии, вызванные уменьшением продукции эритропоэтина (хроническая почечная недостаточность); анемии, вызванные поражением стволовых клеток костного мозга (апластическая анемия), и анемии, возникающие при злокачественных заболеваниях костного мозга (лейкозы и др.).

Макроцитарные анемии — это результат дефицита витамина B_{12} или фолиевой кислоты.

Определение широты распределения эритроцитов полезно для дальнейшей дифференциации причин анемии внутри этих трех групп. Например, дефицит железа ассоциируется с высоким значением этого показателя, а при талассемии оно нормальное. Оценивая широту распределения эритроцитов, можно также различать нормоцитарные анемии разной природы. В частности, для АХЗ характерно нормальное значение показателя, а для гемолитической анемии — повышенное. Определяя средний объем эритроцитов и широту их распределения, можно сузить круг вероятных причин болезни.

Для установления причин анемии обычно используется исследование окрашенных мазков крови под микроскопом. Форма, размер и особенности окраски эритроцитов пациента с анемией могут дать ключ к диагнозу. Так, эритроциты больного с серповидноклеточной анемией (генетический дефект структуры гемоглобина) имеют характерную серповидную форму, что нашло отражение в названии этого заболевания. Относительно маленькие эритроциты, которые слабо окрашены (из-за аномально низкой концентрации гемоглобина) указывают на возможный дефицит железа, в то время как большие, обычно овальные, клетки указывают на то, что анемия, вероятно, B_{12}- или фолиеводефицитная. При многих анемиях выявляются характерные изменения формы эритроцитов.

Причины повышения количества эритроцитов, гемоглобина и гематокрита

Полицитемия

Полицитемия (дословно «много кровяных клеток») — состояние, противоположное анемии. Основной признак полиците-

мии — повышение количества эритроцитов и концентрации гемоглобина. Так как гематокрит зависит от количества эритроцитов, он тоже повышается. Полицитемия может возникать как ответ на какое-нибудь физиологическое или патологическое состояние, при котором кровь содержит меньше кислорода, чем в норме. В ответ на низкий уровень кислорода крови почки увеличивают продукцию эритропоэтина, что приводит к усилению воспроизводства эритроцитов. Эта так называемая вторичная полицитемия может быть обусловлена:

- проживанием на высоте, где вдыхаемый воздух относительно беден кислородом;
- курением (оксид углерода связывается с гемоглобином, замещая кислород);
- хроническим заболеванием легких (перенос кислорода из легких в кровь затруднен);
- сердечной недостаточностью (кровь меньше, чем в норме, насыщена кислородом из-за патологии сердца).

Первичная (истинная) полицитемия — совершенно особое злокачественное заболевание костного мозга, когда нарушение пролиферации стволовых клеток проявляется избыточной продукцией эритроцитов (число лейкоцитов и кровяных пластинок также бывает повышено). Значительное увеличение количества эритроцитов приводит к повышению вязкости крови, с которой могут быть связаны некоторые симптомы (головная боль, повышение артериального давления) заболевания.

Влияние разведения крови на количество эритроцитов, гемоглобина и гематокрит

Количество эритроцитов в единице объема крови, концентрация гемоглобина и гематокрит во многом определяются состоянием гидратации организма. При дегидратации эти показатели увеличиваются просто потому, что уменьшен объем плазмы. Напротив, у человека, который получил слишком много жидкости, следует ожидать их снижения. Но абсолютное число эритроцитов и общее содержание гемоглобина при этом не меняются. Это должно учитываться при интерпретации результатов анализа крови пациентов как с дегидратацией, так и с гипергидратацией. Увеличенный объем плазмы — обычное физиологическое проявление беременности, так что беременность сопряжена со

снижением показателей гемоглобина, гематокрита и количества эритроцитов, даже если абсолютное количество эритроцитов и гемоглобина нормальное. Таким образом, беременная женщина со слегка пониженным гемоглобином не обязательно страдает анемией.

Другие причины возрастания среднего объема эритроцита

Нужно отметить, что средний объем эритроцита может возрастать у пациентов без анемии, то есть с нормальным содержанием гемоглобина. Основные причины изолированного увеличения объема эритроцита — злоупотребление алкоголем и цирроз печени, хотя в обоих случаях пациент может страдать и анемией. Изолированное повышение объема эритроцитов у пациентов с подозрением на злоупотребление алкоголем рассматривают как подтверждение этого факта.

История болезни 14

Джейн Бейкер, 32-летняя женщина-адвокат, обратилась к своему врачу общей практики, жалуясь на чувство утомления. Обычно активная женщина, по выходным дням увлекающаяся верховой ездой и регулярно посещающая со своими детьми плавательный бассейн, рассказала, что в течение последнего месяца или двух стала очень уставать. Она чувствует себя неспособной делать больше, чем обычную дневную работу. Во время осмотра ее глаз доктор заметил легкую бледность конъюнктив и предположил, что причиной ее утомляемости может быть анемия. Никаких других аномальных признаков выявлено не было. Врач взял кровь для клинического анализа. Ответ из лаборатории, который пришел два дня спустя, содержал следующие результаты:

гемоглобин — 9,2 г/дл,
эритроциты — $3{,}8 \times 10^{12}$/л,
гематокрит — 28%,
средний объем эритроцита — 73 фл,
средняя концентрация гемоглобина в эритроците — 20 г/дл,
широта распределения эритроцитов — 16%.

1. Имеется ли лабораторное подтверждение того, что у Джейн анемия? Насколько она тяжелая?
2. Используя эритроцитарные индексы, определите, какая это анемия:
   а) микроцитарная;
   б) нормоцитарная;
   в) макроцитарная.
3. Каковы возможные причины анемии?
4. Какие анализы назначить дальше?

Обсуждение истории болезни

1. Показатель концентрации гемоглобина используют, чтобы подтвердить или исключить анемию. Уровень гемоглобина у Джейн значительно ниже нормы для взрослых женщин. Этого достаточно, чтобы поставить диагноз анемии. Содержание гемоглобина 9,2 г/дл указывает на то, что Джейн умеренно анемична (анемия обычно считается тяжелой при уровне гемоглобина ниже 6,0 г/дл). Показатели гематокрита и количества эритроцитов не обязательны для постановки диагноза, но они низкие, что также подтверждает анемию.
2. Средний объем эритроцитов у Джейн снижен. Это означает, что эритроциты меньше, чем нормальные, то есть Джейн страдает анемией микроцитарной природы.
3. Основными причинами микроцитарной анемии являются:
   - дефицит железа;
   - талассемия (унаследованное нарушение синтеза гемоглобина, обнаруживаемое, в частности, среди жителей Средиземноморья);
   - хронические заболевания (инфекция, воспаление, онкологическое заболевание), особенно тяжелая анемия.

   Из этих причин дефицит железа наиболее, а талассемия наименее распространены. Так как Джейн не имеет хронического заболевания, наиболее вероятная причина ее анемии — дефицит железа. Показатель широты распределения эритроцитов обычно растет при таких состояниях, как дефицит железа, и остается нормальным при талассемии и АХЗ.
4. Диагноз железодефицитной анемии могут подтвердить результаты анализов железа сыворотки и сывороточного ферритина (см. гл. 18). Как будет обсуждаться в гл. 18,

имеется много причин дефицита железа. Если дефицит железа подтвердится, Джейн может потребоваться дальнейшее обследование, чтобы установить причину ее анемии.

Дополнительная литература

Hoffbrand A., Pettit J. & Moss P. (2001) Blood cell formation. In: *Essential Haematology* (4th edn.) Oxford: Blackwell Science Publications.

Hoffbrand A. & Provan D. (1997) ABC of clinical haematology: macrocytic anaemia. *BMJ* **314:** 430–33.

Frewin R., Henson A. & Provan D. (1997) ABC of clinical haematology: iron deficiency anaemia. *BMJ* **314***:* 360–63.

Weatherall DJ. (1997) ABC of clinical haematology: the hereditary anaemias. *BMJ* **314:** 492–96.

Луговская С. А., Почтарь М. Е., Долгов В. В. Гематологическе анализаторы. Интерпретация анализа крови. — Тверь: Триада. — 2007. — 122 с.

Глава 16. Общий анализ крови 2: количество лейкоцитов и дифференциальный подсчет лейкоцитов

В этой главе, второй из двух, посвященных общему анализу крови, рассматривается клиническое значение подсчета лейкоцитов. В отличие от эритроцитов, популяция которых является однородной, лейкоциты представлены пятью типами клеток, различных по морфологическим и функциональным признакам. Это нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, моноциты и лимфоциты. Подсчет общего числа лейкоцитов дает суммарное количество всех типов клеток, тогда как дифференциальный подсчет — количество каждого типа лейкоцитов в отдельности. Повышение числа лейкоцитов — очень частый признак заболеваний, которые относятся к одному из патологических процессов: инфекции, воспалению, злокачественным опухолям. Уменьшение числа лейкоцитов, которое встречается реже, указывает на снижение иммунитета и, таким образом, высокий риск инфекционных заболеваний.

НОРМАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Вместе с другими форменными элементами крови лейкоциты происходят от полипотентной (плюрипотентной) стволовой клетки костного мозга (рис. 15.1). Зрелые лейкоциты имеют ограниченную продолжительность жизни, поэтому необходимо их постоянное воспроизводство. Увеличение продукции лейкоцитов в костном мозге — составная часть нормального (воспалительного) ответа организма на любое повреждение тканей независимо от его причины. Целью воспалительного ответа является ограничение и контроль повреждения, удаление потенциально патогенных факторов (бактерии, вирусы, грибы, простейшие, паразитические черви), нача-

ло заживления и восстановления поврежденной ткани. Как главные действующие силы воспалительного ответа лейкоциты должны покинуть костный мозг и попасть в ткани. Хотя, как мы увидим, каждый тип лейкоцитов выполняет свою определенную работу, они взаимодействуют, обмениваясь информацией с помощью химических веществ, называемых цитокинами.

Нейтрофилы

Составляя 40–70% всех лейкоцитов, нейтрофилы являются их самой многочисленной разновидностью. Зрелый нейтрофил имеет сегментированное ядро и темно-фиолетовые гранулы в цитоплазме. Диаметр нейтрофила около 15 мкм, что в 2 раза больше, чем у эритроцита. Функция этих клеток — проникновение в ткани и уничтожение вторгшихся туда микроорганизмов. Выйдя из костного мозга, зрелые нейтрофилы только около 8 ч находятся в циркулирующей крови, а остаток своей жизни (5–8 дней) проводят в тканях. Химические вещества (хемотаксические факторы), выделяемые бактериями и другими клетками (включая базофилы, макрофаги, лимфоциты; см. ниже), привлекают нейтрофилы на место инфекции или воспаления. В тканях нейтрофилы окружают и поглощают бактерии с помощью процесса, названного фагоцитозом. Ферменты и высокоактивные свободные радикалы, которые образуются в гранулах внутри нейтрофилов, убивают оказавшиеся там бактерии. Гной, представляющий собой густую желтую жидкость, которая выделяется в месте воспаления, — свидетельство функционирования нейтрофилов. Он состоит преимущественно из мертвых и гибнущих нейтрофилов, фрагментов бактериальных клеток и других клеточных остатков, образовавшихся в процессе борьбы с инфекцией.

Эозинофилы

Эозинофилы похожи на нейтрофилы по морфологии и функции, хотя их значительно меньше — всего 0,2–5% от общего числа лейкоцитов. Ядро у эозинофила, как и у нейтрофила, сегментированное, но вместо 3–4 сегментов оно обычно состоит из двух. В отличие от темно-фиолетовых гранул нейтрофилов гранулы эозинофилов окрашиваются в оранжево-красный цвет из-за наличия в них эозинофильных химических веществ. Как и нейтрофилы, эозинофилы способны к фагоцитозу, хотя их роль в поглощении бактерий маловероятна. Вместо этого их целью, как полагают, является уничтожение чужеродного материала, слиш-

ком крупного для обычного фагоцитоза. Например, они обезвреживают паразитических червей и вызывают их повреждение, высвобождая ферменты, а затем фагоцитируя продукты распада. Таким образом, их главная функция — защита организма от вторжения микроорганизмов, более крупных, чем бактерии и вирусы, и макроорганизмов.

Эозинофилы присутствуют в месте воспаления, вызванного аллергическими заболеваниями, такими как сенная лихорадка и бронхиальная астма. Высвобождение химических веществ из эозинофилов — составная часть патогенеза аллергических заболеваний.

Базофилы

Количество базофилов очень мало, и они редко встречаются в периферической крови. Их дольчатое ядро маскируется крупными темно-синими гранулами. Базофилы мигрируют в ткани, где созревают в тучные клетки. Активированные тучные клетки высвобождают много химических медиаторов воспаления, среди которых нельзя не упомянуть хемотаксический фактор, привлекающий нейтрофилы; гистамин, расширяющий сосуды, что приводит к усилению кровотока в пораженной области; гепарин — антикоагулянт, необходимый для начала восстановления поврежденных кровеносных сосудов.

Моноциты

Моноцит имеет несегментированное округлое или овальное ядро и цитоплазму, обычно лишенную гранул. После короткого периода циркуляции в крови (20–40 ч) эти клетки мигрируют в ткани, где созревают в макрофаги. Макрофаги фагоцитируют и убивают бактерии тем же способом, что и нейтрофилы, но они играют и другую важную роль, перерабатывая и представляя чужеродные белки (антигены) Т-лимфоцитам для того, чтобы мог начаться клеточный иммунный ответ (см. ниже).

Лимфоциты

Лимфоциты составляют 20–40% от общего числа лейкоцитов, являясь по численности их второй разновидностью. Как и другие форменные элементы крови, они происходят из костного мозга, но часть из них нуждается в дополнительном созревании в тимусе; это тимусзависимые лимфоциты, или Т-лимфоциты,

которые составляют около 70% циркулирующих лимфоцитов. Большая часть из оставшихся 30% являются В-лимфоцитами. Есть также еще одна популяция «ни Т ни В лимфоциты», которые называют натуральными (естественными) киллерами.

Как и нейтрофилы, лимфоциты участвуют в иммунитете (защите от инфекций). В-лимфоциты вырабатывают антитела. Это белки, которые специфически связывают соответствующие чужеродные белки, называемые антигенами. Микроорганизмы (бактерии, вирусы и т. д.) имеют на поверхности специальные белки, которые действуют как антигены. Связывание антителами этих поверхностных антигенов предупреждает проникновение бактерий и вирусов в тканевые клетки. Более того, окруженная антителами бактерия более доступна для фагоцитоза нейтрофилами и макрофагами. Антитела также могут связывать и нейтрализовать бактериальные токсины.

Хотя антитела эффективны вне клетки, они не могут проникнуть внутрь нее и поэтому бессильны против микроорганизмов, находящихся внутриклеточно. Защита от таких микроорганизмов — задача Т-лимфоцитов.

Т-лимфоциты могут «узнавать» и разрушать клетки, которые заражены микроорганизмами, предотвращая дальнейшее распространение инфекции. Так как все вирусы должны проникнуть в клетку, чтобы размножиться, и многие бактерии тоже паразитируют в клетках, клеточноопосредованный иммунитет, осуществляемый Т-лимфоцитами, — важная составная часть защиты организма против инфекций. Т-лимфоциты также способны узнавать и убивать раковые клетки, являясь составной частью защиты организма против злокачественного роста.

Важная особенность Т- и В- лимфоцитов состоит в том, что в отличие от других клеток крови они способны «запомнить» вторгшийся микроорганизм, поэтому ответ на следующее заражение происходит сильнее и быстрее. Этот так называемый приобретенный иммунитет объясняет, почему мы редко повторно болеем одной и той же инфекционной болезнью. Первый контакт обеспечивает иммунитет при повторной встрече с тем же микроорганизмом.

ЛАБОРАТОРНОЕ ИЗМЕРЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБЩЕГО АНАЛИЗА КРОВИ

См. гл. 15.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ: КОЛИЧЕСТВО ЛЕЙКОЦИТОВ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ПОДСЧЕТ

НОРМЫ:

общее количество лейкоцитов	взрослые мужчины	$3{,}7–9{,}5 \times 10^9$/л;
	взрослые женщины	$3{,}9–11{,}1 \times 10^9$/л;
нейтрофилы	40–70% от общего количества лейкоцитов	$2{,}5–7{,}0 \times 10^9$/л;
лимфоциты	20–40%	$1{,}5–4{,}0 \times 10^9$/л;
моноциты	2–10%	$0{,}2–0{,}8 \times 10^9$/л;
эозинофилы	1–5%	$0{,}04–0{,}44 \times 10^9$/л;
базофилы	1%	$0{,}01–0{,}10 \times 10^9$/л.

У новорожденных количество лейкоцитов очень высокое — $5{,}0–26{,}0 \times 10^9$/л. Оно резко снижается (до $8{,}0–18{,}0 \times 10^9$/л) в течение первых двух месяцев жизни и достигает нормальных для взрослых значений к 12–15 годам.

Критические значения: количество лейкоцитов $< 2{,}0 \times 10^9$/л или $> 30{,}0 \times 10^9$/л.

ТЕРМИНЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ИНТЕРПРЕТАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полиморфноядерные клетки. Дословно переводится «клетки с разнообразными формами ядра». Термин относится ко всем лейкоцитам с сегментированными и дольчатыми ядрами, т. е. к нейтрофилам, эозинофилам и базофилам. Лимфоциты и моноциты не являются полиморфноядерными, так как имеют более правильную форму ядра.

Гранулоциты — это все лейкоциты, содержащие гранулы в цитоплазме, т. е. нейтрофилы, базофилы и эозинофилы. Лимфоциты и моноциты не являются гранулоцитами.

Агранулоцитоз — полное или почти полное отсутствие в крови гранулоцитов.

Фагоциты — это клетки, способные фагоцитировать чужеродный материал. Нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, моноциты являются *фагоцитами. Лимфоциты не относятся к фагоцитам.*

Лейкоцитоз — увеличение общего количества лейкоцитов.

Нейтрофилия, эозинофилия, базофилия — увеличение количества нейтрофилов, эозинофилов или базофилов соответственно.

Лимфоцитоз — увеличение количества лимфоцитов.

Лейкопения — уменьшение количества лейкоцитов.

Нейтропения — уменьшение количества нейтрофилов.

Лимфоцитопения — уменьшение количества лимфоцитов.

Панцитопения — уменьшение количества всех форменных элементов крови (эритроцитов, лейкоцитов и кровяных пластинок).

Окончание на след. стр.

Окончание

ТЕРМИНЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ОПИСАНИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ, ИССЛЕДУЕМЫХ ПОД МИКРОСКОПОМ:

Увеличение количества палочкоядерных форм. Палочкоядерные клетки — это незрелые нейтрофилы, которые легко узнаваемы за счет несегментированной формы ядра. В норме только 3% нейтрофилов периферической крови являются палочкоядерными. Увеличение их количества указывает на усиление воспроизводства нейтрофилов в костном мозге в ответ на инфекцию.
Сдвиг влево. Другое название для увеличения количества палочкоядерных форм.
Бластные клетки. Незрелые клетки, которые в норме никогда не встречаются в периферической крови. Их присутствие означает почти всегда наличие лейкоза.

Причины увеличения количества лейкоцитов

Общий обзор

Лейкоцитоз встречается чаще всего в результате инфекции, воспаления или другого повреждения ткани. Так как роль лейкоцитов заключается в защите организма от инфекции, то понятно, что их количество должно возрасти при таких условиях. Так называемый доброкачественный (реактивный) лейкоцитоз нужно отличать от увеличения количества лейкоцитов при лейкозе, злокачественном заболевании крови.

Лейкозы — группа злокачественных заболеваний костного мозга, которые характеризуются нерегулируемой пролиферацией одного вида (клона) незрелых клеток и подавлением продукции нормальных клеток крови. Почти все случаи лейкоза можно отнести к одной из четырех групп в зависимости от клинического течения болезни (острая или хроническая) и от того, какая клетка костного мозга, миелоидная (предшественница эритроцитов, гранулоцитов, моноцитов и тромбоцитов) или лимфоидная (предшественница лимфоцитов), дает начало опухолевым клеткам. Различают следующие четыре типа лейкозов: острый миелолейкоз, хронический миелолейкоз, острый лимфолейкоз и хронический лимфолейкоз. Основные признаки четырех типов лейкозов приведены в табл. 16.1. Так как во всех случаях развитие нормальных клеток крови подавлено, то признаками лейкоза могут быть: анемия (из-за дефицита

Таблица 16.1. **Некоторые признаки четырех главных типов лейкозов**

Острый миелолейкоз	Острый лимфолейкоз	Хронический миелолейкоз	Хронический лимфолейкоз
Наиболее частая форма острого лейкоза. Редко встречается у детей. Заболеваемость увеличивается с возрастом	Большинство случаев (80%) встречается у детей, с пиком заболеваемости в возрасте 3–4 года	Составляет примерно 15–20% случаев лейкоза. Встречается преимущественно в возрасте 40–60 лет, но могут болеть лица любого возраста	Наиболее частая форма лейкоза. Составляет около 30% всех случаев. Встречается почти исключительно после 50 лет.
Франко-Американо-Британская (FAB) классификация, основанная на признаках аномальных клеток, позволяет идентифицировать 8 типов (M0–M7)	FAB-классификация позволяет идентифицировать 3 типа (L1–L3)*	FAB-классификация не выделяет типов	FAB-классификация не выделяет типов
Без лечения быстро приводит к смерти	Без лечения быстро приводит к смерти	Болезнь прогрессирует медленно в течение нескольких лет. Позднее может наступить острая прогрессивная фаза	Болезнь прогрессирует медленно, в течение нескольких лет

Продолжение табл. 16.1

Острый миелолейкоз	Острый лимфолейкоз	Хронический миелолейкоз	Хронический лимфолейкоз
К моменту установления диагноза выраженные клинические проявления могут отсутствовать. Симптомы включают слабость, сонливость вследствие анемии. Лихорадка и инфекция из-за низкого количества зрелых функционирующих лейкоцитов. Гематомы и повышенная склонность к кровотечениям из-за снижения количества тромбоцитов	Типично наличие клинических проявлений заболевания на момент установления диагноза. Симптомы включают слабость и сонливость из-за анемии, лихорадку и инфекции из-за снижения числа нормально функционирующих лейкоцитов. Гематомы и склонность к кровотечениям из-за снижения количества тромбоцитов. Часто встречается инфильтрация ЦНС, проявляясь головной болью и рвотой	Не всегда имеются выраженные клинические проявления к моменту установления диагноза. Симптомы включают слабость и одышку при напряжении из-за прогрессирующей анемии. Гематомы из-за снижения количества кровяных пластинок. Потеря массы тела. Ночные поты	Около 25% больных не предъявляют жалоб на момент установления диагноза при случайном исследовании крови. Такой период благополучия может длиться несколько лет. Симптомы сходны с проявлениями хронического миелолейкоза

Окончание табл. 16.1

Острый миелолейкоз	Острый лимфолейкоз	Хронический миелолейкоз	Хронический лимфолейкоз
Лечение начинают с химиотерапии (комбинация трех цитотоксических препаратов). Трансплантация костного мозга рассматривается для молодых пациентов при безуспешной химиотерапии. Хотя 80–90% молодых больных достигают ремиссии, только 30% излечиваются.** Прогноз у пожилых хуже	Лечение начинают с химиотерапии (комбинация трех или четырех цитотоксических препаратов). Трансплантацию костного мозга рассматривают, если химиотерапия безуспешна.*** Химиотерапия излечивает большинство детей, но только 30% взрослых	Для пациентов моложе 40 лет терапией первой линии является трансплантация костного мозга. Альтернативное лечение — химиотерапия: ■ **бисульфан,** ■ **интерферон-**α, ■ иматиниб (Гливек). К излечению приводит только пересадка костного мозга	До появления симптоматики лечения не требуется. Химиотерапия позволяет контролировать состояние больных, но не излечивает. Продолжительность жизни варьируется от 1 года до 20 лет, в среднем 3–4 года

* В настоящее время FAB-классификация не имеет клинического значения. Используются иммунологическая и генетическая классификации для определения группы риска заболевнаия. — *В. Э.*

** Трансплантация гемопоэтических клеток показана пациентам с неблагоприятным прогнозом, основанным на совокупности клинико-гематологических и цитогенетических показателей. — *В. Э.*

*** Лучевая терапия применяется у всех больных. Трансплантацию гемопоэтических клеток применяют у пациентов с высоким риском заболевания. — *В. Э.*

нормальных эритроцитов), склонность к кровотечениям (из-за снижения количества тромбоцитов) и высокий риск инфекционных заболеваний (из-за снижения числа нормальных лейкоцитов).

Независимо от того, имеется у больного реактивный или злокачественный лейкоцитоз, в его крови преобладает один из пяти типов лейкоцитов. Дифференциальный подсчет позволяет его определить. Далее мы более детально рассмотрим причины увеличения количества лейкоцитов каждого типа.

Причины нейтрофилии

Повышение количества нейтрофилов в крови (нейтрофилия) встречается наиболее часто по сравнению с повышением числа других типов лейкоцитов. Реактивная нейтрофилия — это признак:

- большинства острых бактериальных инфекций; особенно высокие показатели (до 50×10^9/л) при гнойных инфекциях, вызванных стафилококками и стрептококками;
- неспецифического острого воспаления (например, ревматоидного артрита, воспалительного заболевания кишечника и т. п.);
- повреждения тканей при травме, операции, ожоге, инфаркте миокарда;
- солидных опухолей, например рака легких (как ответ на некроз тканей, сопровождающий опухолевый рост);
- крайнего физического напряжения;
- беременности и родов.

Злокачественная нейтрофилия

При *хроническом миелоидном лейкозе* общее число лейкоцитов очень велико, обычно больше 50×10^9/л, а иногда выше 500×10^9/л. Это клетки преимущественно миелоидного ряда, с преобладанием нейтрофилов.

Причины лимфоцитоза

Инфекционный мононуклеоз (лимфоидно-клеточная ангина). Эта острая инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барра, является наиболее частой причиной изолированного лимфоцито-

за. Большинство случаев наблюдается среди подростков и молодых людей. Симптомы включают боль в горле, лихорадку, выраженную утомляемость, тошноту, головную боль. Лимфатические узлы шеи увеличены. Количество лимфоцитов повышается через несколько дней после начала заболевания, достигает пика $10–30 \times 10^9$/л, а затем постепенно снижается до нормальных значений через 1–2 мес.

Другие менее частые вирусные инфекции, включая цитомегаловирусную, ранние стадии ВИЧ-инфекции, вирусный гепатит, краснуху, ветряную оспу.

Хронические бактериальные инфекции, например длительно текущий туберкулез.

Другие инфекции: коклюш (вызывается бактерией *Bordetella pertussis*), токсоплазмоз (вызывается простейшим *Toxoplasma gondii*).

Хронический лимфолейкоз. Общее количество лейкоцитов обычно повышено (часто до $50–100 \times 10^9$/л). Большинство из этих клеток представлено зрелыми лейкоцитами. Выраженный лимфоцитоз (больше 50×10^9/л) у пожилых лиц наиболее вероятно является признаком хронического лимфолейкоза.

Неходжкинская лимфома. В некоторых случаях причиной лимфоцитоза является эта злокачественная опухоль лимфоузлов.

Причины эозинофилиии

Эозинофилия встречается значительно реже, чем нейтрофилия или лимфоцитоз. Главные причины следующие:

- инвазия паразитическими червями (ленточные черви, круглые черви, *Strongyloides, Schistosoma*);
- аллергические заболевания (сенная лихорадка, экзема, астма, пищевая аллергия);
- иногда встречается при ходжкинской лимфоме.

Причины базофилии и моноцитоза

Повышение числа этих типов клеток встречается редко. Число базофилов повышено при хроническом миелолейкозе. Моноцитоз может быть признаком туберкулеза, подострого бактериального эндокардита и других хронических бактериальных инфекций.

Причины лейкопении

Общий обзор

Лейкопения встречается реже, чем лейкоцитоз. Сниженное количество лейкоцитов почти всегда является результатом уменьшения числа нейтрофилов или лимфоцитов или тех и других вместе.

Нейтропения

Легкая нейтропения — признак некоторых *вирусных инфекций* (свинка, грипп, вирусный гепатит, ВИЧ-инфекция). Сочетание нейтропении и лимфоцитоза объясняет, почему при некоторых вирусных заболеваниях общее число лейкоцитов может оставаться нормальным, несмотря на уменьшение количества нейтрофилов.

Массивная бактериальная инфекция. В некоторых редких случаях тяжелой инфекции костный мозг не способен воспроизводить нейтрофилы с необходимой скоростью.

Апластическая анемия — состояние недостаточности стволовых клеток костного мозга, что проявляется не только угрожающей жизни тяжелой нейтропенией, но и недостаточной продукцией всех типов клеток крови. Во многих случаях причину установить невозможно, однако апластическая анемия часто является следствием побочного действия некоторых лекарств, среди которых главную роль играют цитотоксические препараты, используемые для уничтожения раковых клеток, некоторые антибиотики (хлорамфеникол) и препараты золота (терапия ревматоидного артрита). Лучевая терапия (например, при лечении рака) тоже может вызвать апластическую анемию. Риск развития апластической анемии — одна из причин ограничения использования рентгеновских лучей в диагностических целях.

Острый лейкоз. Опухолевые клетки пролиферируют в ущерб развитию нормальных клеток крови, что проявляется нейтропенией. Многие злокачественные опухоли метастазируют в кости, где они инфильтрируют костный мозг и подавляют продукцию нормальных клеток крови. Таким образом, нейтропения может быть признаком запущенного рака.

Причины лимфоцитопении

СПИД. Вирус иммунодефицита человека, который вызывает СПИД, проявляет свое опустошительное действие, избирательно поражая Т-лимфоциты. Вирус размножается внутри Т-лимфоцитов, вызывая гибель клеток, так что СПИД характеризуется прогрессивной деструкцией Т-лимфоцитов с тяжелой прогрессирующей лимфоцитопенией.

Аутоиммунная деструкция лимфоцитов является причиной лимфоцитопении, встречающейся при *системной красной волчанке*.

Легкая лимфоцитопения часто сопровождает некоторые *острые воспалительные состояния*, например панкреатит, аппендицит и болезнь Крона.

Инфекция вирусом гриппа.

Ожоги, *операции*, *травмы*.

Глубокий дефицит лимфоцитов — признак некоторых *врожденных заболеваний*, обнаруживаемых у новорожденных. Они включают синдром Ди Джорджа, при котором из-за недоразвития тимуса дети рождаются без Т-лимфоцитов. Недостаток В- и Т-лимфоцитов — признак тяжелого синдрома комбинированного иммунодефицита.

Клинические следствия изменения количества лейкоцитов

Увеличение числа лейкоцитов — защитная реакция против повреждения, инфекции, воспаления. Лейкоцитоз, таким образом, является физиологическим и обычно не имеет последствий. В некоторых случаях лейкоза число лейкоцитов достигает таких высоких значений ($>100 \times 10^9$/л), что может вызвать уменьшение текучести крови, делая ее более вязкой. Это увеличение вязкости повышает артериальное давление, провоцируя головные боли, спутанность сознания, расстройства зрения и спустя некоторое время может вносить вклад в развитие застойной сердечной недостаточности и тромботических заболеваний.

Лейкопения повышает риск инфекционных заболеваний. Это проявляется клинически, когда число нейтрофилов падает ниже $1{,}0 \times 10^9$/л, особенно при бактериальной инфекции ротовой по-

лости и глотки. Без адекватного числа нейтрофилов эти инфекции не разрешаются, вызывая изъязвления. Больные, у которых число нейтрофилов меньше $1{,}5 \times 10^9$/л, рискуют погибнуть от неконтролируемой бактериальной инфекции. Даже безвредные обычно бактерии, которые находятся на коже, представляют серьезную угрозу для жизни таких пациентов. Эти больные требуют особого ухода, чтобы снизить риск инфекции.

Тяжелая лимфоцитопения ухудшает иммунный ответ, подвергая больных высокому риску инфекции бактериями, вирусами и грибами. Угрожающие жизни инфекции, которыми страдают больные СПИДом, являются результатом снижения количества Т-лимфоцитов.

История болезни 15

Джеймс Херрон, 14-летний мальчик, с сильными болями в животе был направлен в местную больницу участковым врачом. У Джеймса отмечались рвота и небольшое повышение температуры. На основании физикального обследования и жалоб больного было сделано предположение, что у мальчика острый аппендицит. Врач приемного отделения взял кровь для срочного анализа на мочевину и электролиты, а также для общего анализа. Через 30 мин из лаборатории по телефону сообщили следующие результаты:

гемоглобин	— 13,1 г/дл;
гематокрит	— 42%;
эритроциты	— $5{,}1 \times 10^{12}$/л;
лейкоциты	— $18{,}1 \times 10^9$/л;
нейтрофилы	— $2{,}8 \times 10^9$/л;
лимфоциты	— $2{,}0 \times 10^9$/л;
моноциты	— $0{,}7 \times 10^9$/л;
эозинофилы	— $0{,}2 \times 10^9$/л;
базофилы	$< 0{,}1 \times 10^9$/л.

1. Отклоняются ли результаты от нормальных показателей?
2. Ожидаемы ли отклонения от нормальных показателей общего анализа крови у больных с острым аппендицитом?

Обсуждение истории болезни

1. Да. Есть два результата, которые отклоняются от нормы. У Джеймса имеется небольшой лейкоцитоз из-за повышения количества нейтрофилов.
2. Да. Аппендицит — острое воспаление аппендикса. Любой активный воспалительный процесс вероятнее всего проявится повышением числа нейтрофилов. Такое повышение находят в большинстве случаев острого аппендицита и, таким образом, подтверждают предварительный диагноз, сделанный на основе анализа результатов физикального обследования, жалоб больного и анамнеза. Легкое снижение числа лимфоцитов иногда является признаком острого аппендицита.

Дополнительная литература

Cavenagh J. (2004) he white cell. *Medicine* **32**: 4–6.
Matules E. & Deardon C. (2004) Chronic lymphocytic leukaemia. *Medicine* **32**: 72–74.
Goldman J. (2004) Chronic myeloid leukaemia. *Medicine* **32**: 70–71.
Peterson L. & Hrinkso M. (1993) Benign lymphocytosis and reactive neutrophilia. *Clin. Lab. Med.* **13**: 863–75.
Shapiro M. & Greenfield S. (1987) The complete blood count and leukocyte differential count. *Annals Int. Med.* **106**: 65–74.
Shoentag R. & Cangliarella J. (1992) The nuances of lymphocytopaenia. *Clinics in Lab. Med.* **13**: 923–34.
Луговская С. А., Морозова В. Т., Почтарь М. Е., Долгов В. В. Лабораторная гематология. — М.: ЮНИМЕД-пресс, 2002.
Луговская С. А., Почтарь М. Е. Гематологический атлас. — Тверь: Триада. — 2008. — 296 с.

Глава 17. Исследование свертывающей системы крови: количество тромбоцитов, протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время и тромбиновое время

Потери крови в результате повреждения кровеносных сосудов минимизируются благодаря способности крови образовывать сгустки — сворачиваться. Комплекс физиологических процессов, которые обеспечивают эту жизненно важную функцию крови, называется гемостазом. Кровь, с одной стороны, должна быстро сворачиваться в месте повреждения сосуда, предотвращая потери крови, а с другой — оставаться жидкой и не сворачиваться внутри неповрежденных сосудов. Нарушение этого баланса — признак многих болезненных процессов, которые могут проявляться либо повышенной тенденцией к кровотечению, если свертываемость хуже нормальной, либо формированием в сосудах мелких тромбов, затрудняющих кровоток, если свертываемость повышена.

Четыре анализа свертывающей системы крови, описанные в этой главе, наиболее часто используются для обследования пациентов с повышенной тенденцией к кровотечениям. Два из них — определение протромбинового времени (ПВ) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), используются для мониторинга во время антикоагулянтной терапии у лиц с высоким риском образования тромбов. Подсчет тромбоцитов обычно делают в рамках клинического анализа крови; другие три теста, как правило, выполняют вместе при оценке свертывающей системы крови.

НОРМАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Последовательность событий, которые ведут к формированию стабильного фибринового сгустка и прекращению кровотечения из поврежденного сосуда, показана на рис. 17.1.

Снижение кровотока в поврежденном участке уменьшает кровопотерю. Повреждение сосуда также вызывает два важных физиологических ответа. Первый — адгезия и агрегация кровяных пластинок с формированием пробки из них, второй — запуск так называемого свертывающего каскада, который заканчивается образованием белка фибрина. Нити фибрина формируются вокруг и между агрегатами тромбоцитов, делая устойчивой образовавшуюся тромбоцитарную пробку.

Рис. 17.1. Схема нормального гемостаза

Нормальный гемостаз в первую очередь зависит от двух факторов:

- адекватного числа нормально функционирующих тромбоцитов;
- нормально функционирующего свертывающего каскада.

Чтобы понять нарушения гемостаза, вызванные заболеваниями, и использовать лабораторные анализы при этих заболеваниях, необходимо изучить эти факторы детально.

Образование тромбоцитов, их структура и функция

Как и другие виды форменных элементов крови (эритроциты и лейкоциты), кровяные пластинки (тромбоциты) происходят из стволовой клетки костного мозга (см. рис. 15.1).Часть стволовых клеток постепенно превращается внутри костного мозга в мегакариоциты. Тромбоциты образуются из цитоплазмы этих клеток. Находясь в костном мозге, они отделяются от зрелых мегакариоцитов, а затем выходят в кровь. Каждый мегакариоцит дает начало примерно 4000 кровяных пластинок. Продолжительность их жизни около 10 дней, так что необходимо их постоянное обновление.

Имея диаметр 1–2 мкм, кровяные пластинки намного меньше других форменных элементов. Как и эритроциты, они не имеют ядер. Главная функция пластинок — сформировать пробку, чтобы закрыть отверстие, появившееся в стенке сосуда в результате его повреждения. Первый этап этого процесса — адгезия (прилипание) пластинок к поврежденной сосудистой стенке. Это прилипание облегчается фактором Виллебранда, который высвобождается из разрушенных эндотелиальных клеток, выстилающих сосуд изнутри. Адгезивные белки, имеющиеся на поверхности пластинок, связываются с фактором Виллебранда, который в свою очередь связан с белками на поверхности поврежденных эндотелиальных клеток. Вслед за адгезией тромбоциты выделяют много веществ, влияющих на свертывающий каскад (см. ниже) и дальнейшее функционирование пластинок. Среди них есть вещества (например, АДФ и тромбоксан A_2), которые заставляют тромбоциты приклеиваться друг к другу и увеличиваться в размерах. Этот процесс называется агрегацией и продолжается, пока масса склеившихся тромбоцитов не станет достаточной, чтобы закрыть дефект в сосудистой стенке.

Свертывающий каскад

В процессе агрегации тромбоцитов у стенки сосуда, благодаря работе свертывающего каскада, образуется фибрин. Это серия реакций, в которой белки, находящиеся в плазме и называемые *факторами*, последовательно активируются. Каждый активированный фактор вызывает активацию следующего, и так до конца каскада, конечным продуктом которого является фибрин. Все реакции ферментативные. В своем неактивном состоянии факторы являются проферментами (т. е. не могут участвовать в реакции). Каждая реакция каскада превращает профермент в соответствующий фермент. Часть факторов не являются проферментами/ферментами, некоторые из них — вещества, которые помогают протеканию ферментативной реакции (коферменты или кофакторы). Было идентифицировано 13 факторов, обозначенных по договоренности римскими цифрами по порядку, в котором они были открыты (табл. 17.1). Фактор VI теперь не считают самостоятельно существующим.

Упрощенная современная схема свертывающего каскада крови изображена на рис. 17.2. Каскад состоит из внешнего и внутреннего путей, которые вместе приводят к активации фактора X. Путь от активированного фактора X к образованию фибрина называют общим путем.

Внутренний путь начинает работать, когда фактор XII активируется путем контакта со структурным белком коллагеном, выделившимся в результате нарушения целостности сосудистой стенки. Активированный фактор XII далее активирует фактор XI, который в свою очередь активирует фактор X. Для протекания этой последней реакции необходимы кофакторы — фактор VIII (антигемофильный) и фактор IV (кальций). Внешний путь запускается фактором III. Это вещество называется тромбопластином, находится в большинстве тканей и высвобождается в кровь при их повреждении. Фактор III активирует фактор VII, который в свою очередь активирует фактор IX. В конце общего пути активированный фактор X активирует фактор II (протромбин), который превращается в активный тромбин, конвертирующий фибриноген в фибрин. Фактор V является кофактором, нужным для превращения протромбина в тромбин.

Большинство факторов, включая фибриноген, протромбин и факторы V, VII, IX, X, XI и XII, синтезируются в печени и выходят из нее в кровь в неактивной форме. Синтез факторов II, VII, IX и X в первую очередь зависит от витамина K. Источни-

Таблица 17.1. **Свертывающие факторы крови**

Фактор	Другое название	Примечание
I	Фибриноген	Гликопротеин, предшественник фибрина, синтезируемый в печени
II	Протромбин	Профермент, синтезируемый в печени
III	Тканевый тромбопластин	Липопротеин, имеющийся во многих тканях; запускает внешний путь свертывания
IV	Кальций	Неорганический ион; кофактор
V	Лабильный фактор	Белок, кофактор, синтезируемый в печени
VI	Полагают несуществующим	
VII	Проконвертин	Профермент, синтезируемый в печени
VIII	Антигемофильный фактор	Белок, кофактор
IX	Фактор Кристмаса	Профермент, синтезируемый в печени
X	Фактор Стюарта	Профермент, синтезируемый в печени
XI	Плазменный предшественник тромбопластина	Профермент
XII	Фактор Хагемана	Профермент
XIII	Фибринстабилизирующий фактор	Профермент

ками последнего служат пища и обитающие в кишечнике бактерии, синтезирующие витамин К.

Образование фибрина, таким образом, зависит от адекватной концентрации всех свертывающих факторов, что в свою очередь обусловлено:

- нормальной функцией печени;
- адекватным поступлением витамина К с пищей;
- нормальной флорой желудочно-кишечного тракта;
- нормальным всасыванием витамина К.

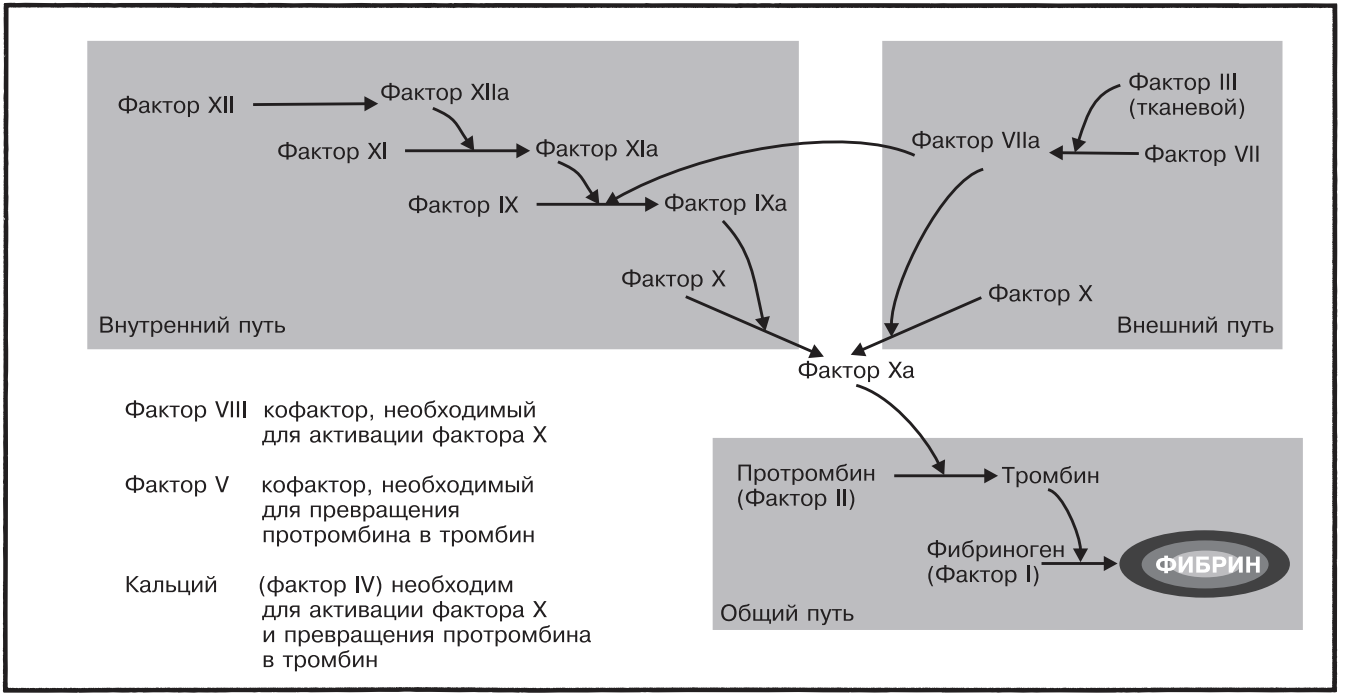


Рис. 17.2. Образование фибрина в свертывающем каскаде крови

Какие тесты выполняют для анализа свертывающей системы крови?

Понятно, что количество тромбоцитов в 1 л крови определяют их прямым подсчетом. Может быть менее ясно, какие данные получают с помощью трех других анализов, рассматриваемых в этой главе. Протромбиновое время, АЧТВ и тромбиновое время (ТВ) дают возможность оценить способность крови образовывать фибрин с помощью свертывающего каскада. Во всех этих анализах измеряют время, необходимое для формирования сгустка фибрина в плазме крови, взятой от больного, после добавления в пробирку того или иного реактива, который запускает свертывающий каскад. Результаты выражают в секундах. В случае определения ПВ в плазму добавляют промышленно полученный тромбопластин (фактор III). Этот фактор запускает внешний путь. Определение ПВ — тест для проверки функционирования внешнего и общего пути. Дефицит любого фактора из этих двух путей (VII, X и V, протромбина и фибриногена) проявится аномально долгим временем формирования сгустка (ПВ будет повышено).

Точно так же, добавляя инициатор внутреннего пути к плазме пациента, определяют АЧТВ и проверяют состояние внутреннего и общего путей свертывания крови. В этом случае удлинение АЧТВ указывает на дефицит одного или более факторов внутреннего или общего путей.

Наконец, при проверке ТВ в плазму крови пациента добавляют тромбин. Это оценка функционального состояния финальной стадии общего пути — превращения фибриногена в фибрин. Удлинение ТВ указывает на дефицит фактора I (фибриноген). Если ПВ, АЧТВ и ТВ нормальны, можно утверждать, что свертывающий каскад работает нормально.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА ТРОМБОЦИТОВ, ПВ, АЧТВ И ТВ

Количество тромбоцитов — показатель, включенный в общий анализ крови. Лабораторные измерения и требования к образцу крови на общий анализ обсуждались в гл. 15. Настоящий раздел посвящен определению ПВ, АЧТВ и ТВ.

Подготовка пациента. Специальной подготовки не требуется.

Окончание на след. стр.

Окончание

Время взятия образца крови. Кровь для этих анализов может быть взята в любое время. Однако белки свертывающего каскада плохо сохраняются в образцах крови, что приводит к ложным результатам, если кровь хранится более 4–6 ч.

Требования к пробе. Материалом для анализа служит плазма — жидкость, которая остается после удаления из крови форменных элементов. Кровь нужно собрать в пробирку, содержащую антикоагулянт натрия цитрат, который сохраняет белки свертывающего каскада. Нужный объем, обычно 5 мл, указан на емкости. Важно, чтобы крови было ни больше ни меньше.

Для перемешивания крови с антикоагулянтом необходимы легкие поворачивания пробирки. Не следует собирать кровь для таких анализов через постоянный катетер, так как в нем могут быть следы гепарина, что приведет к получению ложных результатов.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

НОРМЫ:

количество тромбоцитов	— 150–400 × 10^9/л;
протромбиновое время	— 10–14 с;
активированное частичное тромбопластиновое время	— 30–40 с;
тромбиновое время	— 14–16 с.

КРИТИЧЕСКИЕ ЗНАЧЕНИЯ:

количество тромбоцитов	< 40 × 10^9/л или > 1000 × 10^9/л;
протромбиновое время	> 30 с;
активированное частичное тромбопластиновое время	> 78 с.

ТЕРМИНЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ИНТЕРПРЕТАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ

Тромбоцитопения — снижение числа кровяных пластинок < 150 × 10^9/л.

Тромбоцитоз — повышение количества пластинок > 400 × 10^9/л.

Гемофилия — патологическое состояние, характеризующееся пониженной свертываемостью крови и, следовательно, повышенной кровоточивостью.

Тромбофилия — патологическое состояние, характеризующееся повышенной свертываемостью крови и, следовательно, тенденцией к образованию внутрисосудистых тромбов.

Причины тромбоцитопении

Тромбоцитопения, которая встречается чаще, чем тромбоцитоз, может быть вызвана:

- снижением продукции кровяных пластинок в костном мозге;
- повышением скорости их разрушения или использования;
- повышением скорости их использования.

Снижение продукции пластинок в костном мозге проявляется тяжелой тромбоцитопенией (иногда $< 50 \times 10^9$/л) и является признаком апластической анемии, острого лейкоза, терапии цитостатиками или лучевой терапии. Мегалобластная анемия, т. е. анемия, вызванная дефицитом витамина B_{12} или фолиевой кислоты (см. гл. 15), также связана со снижением образования тромбоцитов, хотя не всегда резко выраженным. Уменьшением продукции тромбоцитов может проявляться вторичное распространение опухолей (метастазы) в костный мозг, так что тромбоцитопения иногда является признаком запущенного рака.

Самая частая причина усиленного разрушения пластинок — иммунная тромбоцитопеническая пурпура. Это относительно частое заболевание, обычно поражающее женщин молодого и среднего возраста, развивается из-за выработки антител против собственных тромбоцитов. Причина заболевания неизвестна. В большинстве случаев это состояние возникает у здоровых женщин, но может быть и осложнением какого-либо заболевания, например системной красной волчанки, ВИЧ-инфекции, хронического лимфолейкоза. Антитела связываются с тромбоцитами, вызывая их преждевременное удаление и разрушение ретикулоэндотелиальной системой. При этом продолжительность жизни тромбоцитов сокращается до нескольких часов вместо нормальных 10 дней. Костный мозг не может справиться с нагрузкой, и выявляется тяжелая тромбоцитопения ($10–50 \times 10^9$/л). Сходное нарушение может осложнять выздоровление после вакцинации и некоторые вирусные инфекции (ветряная оспа и паротит) у детей.

Повышенное потребление тромбоцитов — признак диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови — осложнения многих серьезных заболеваний, включая тяжелые инфекции (сепсис), онкологические заболевания, тяжелые повреждения тканей при операциях и травмах, некоторые другие нарушения и переливания несовместимой крови. Диссеминиро-

ванное внутрисосудистое свертывание характеризуется аномальным свертыванием и образованием тромбов внутри сосудов. Результатом является резкое снижение числа тромбоцитов и истощение свертывающего каскада, которое у этих и без того тяжелобольных пациентов увеличивает риск серьезного (и даже фатального) кровотечения.

Многие часто используемые лекарственные препараты могут вызывать выработку антитромбоцитарных антител, что приводит к усиленному разрушению тромбоцитов. К ним относятся противовоспалительные средства, антибиотики и некоторые диуретики.

Причины тромбоцитоза

Высокий тромбоцитоз — признак тяжелых злокачественных заболеваний костного мозга, которые характеризуются аномальной пролиферацией миелоидных стволовых клеток. Тромбоцитоз при так называемых миелопролиферативных нарушениях объясняется происхождением кровяных пластинок из мегакариоцитов, развивающихся из стволовых клеток. Миелопролиферативные заболевания, при которых можно ожидать появление тромбоцитоза, включают хронический миелолейкоз (примерно треть всех случаев), полицитемию (примерно половина всех случаев) и эссенциальную тромбоцитопению (всегда).

Легкий или умеренный тромбоцитоз ($400–1000 \times 10^9$/л) — относительно частый феномен, при острых состояниях. Увеличенное количество тромбоцитов отражает стимуляцию костного мозга, индуцируемую потерей крови, инфекцией или повреждением тканей. Такой тромбоцитоз называют вторичным, разграничивая его с описанным выше типом тромбоцитоза, развивающегося вследствие первичного поражения костного мозга.

Вторичный тромбоцитоз может сопровождать серьезные повреждения тканей в результате травмы или хирургического вмешательства; острые и хронические инфекции; злокачественные процессы; хроническое воспаление (например, ревматоидный артрит или болезнь Крона) и хроническую железодефицитную анемию. Особенно высокий показатель числа тромбоцитов наблюдается после удаления селезенки, в которой происходит секвестрация старых тромбоцитов.

Последствия изменения числа тромбоцитов

Так как тромбоциты нужны для осуществления нормального гемостаза, больные с тромбоцитопенией подвержены риску кровотечений. Спонтанные кровотечения случаются, если количество тромбоцитов опускается ниже 50×10^9/л. Смертельное кровотечение почти неизбежно, если количество кровяных пластинок снижается до 5×10^9/л. Склонность к кровотечениям из-за дефицита тромбоцитов имеет тяжелые клинические проявления, включая меноррагии, легкое или спонтанное образование гематом, кровоточивость десен, носовые кровотечения, петехиальные кровоизлияния в кожу в виде сыпи. Следствием массивных кровоизлияний в ткани становится фиолетово-коричневый цвет кожи (экхимоз).

Тромбоцитоз несет с собой риск повышения свертываемости крови и проявляется тромбозами. На практике риск тромбоза становится реальным, если количество пластинок достигает 1000×10^9/л.

Причины и последствия увеличения показателей протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени и тромбопластинового времени

Увеличение любого из этих показателей указывает на дефицит одного или нескольких свертывающих факторов. Дефицит может быть наследственным или (чаще) приобретенным в результате заболевания. Гемофилия составляет 85% наследственных дефектов свертывающей системы. Дефект находится в гене, кодирующем фактор VIII (антигемофильный фактор). Это кофактор, необходимый для активации фактора X фактором IXa (рис. 17.2). Генетический дефект проявляется недостатком или полным отсутствием фактора VIII и серьезно нарушает свертывание. Без заместительной терапии больные подвержены риску опасных для жизни кровотечений. При гемофилии внешний и общий пути свертывающего каскада не страдают, так что показатели ПВ и ТВ нормальны. Однако АЧТВ — показатель, отражающий состояние внутреннего пути, увеличен. Гемофилия B (болезнь Кристмаса) — реже встречающийся, но также неблагоприятный дефект свертывающего каскада с дефицитом фактора IX, что вызывает удлинение АЧТВ.

Так как многие факторы синтезируются в печени, многофакторный дефицит свертывания является одним из признаков заболевания печени (острый или хронический гепатиты, цирроз). При тяжелых заболеваниях печени показатели ПВ, АЧТВ и ТВ могут быть увеличены, хотя увеличение ТВ встречается относительно реже. Из всех трех показателей ПВ является наиболее чувствительным маркером поражения печени и используется в повседневной практике как тест для определения ее функции.

Образование некоторых факторов внешнего и внутреннего путей каскада свертывания крови зависит от витамина К, так что его дефицит связан с увеличением как ПВ, так и АЧТВ. Новорожденные, у которых часто наблюдается дефицит витамина К и поэтому высок риск кровотечений, должны получать этот витамин профилактически. У взрослых дефицит витамина К обычно возникает в результате нарушенного всасывания из желудочно-кишечного тракта. Заболевания, которые могут вызвать плохое всасывание витамина К, включают обструкцию желчных путей (желчные камни, рак головки поджелудочной железы, панкреатиты). Дефицит витамина К в пище встречается и при неправильном питании. Применение антибиотиков также вызывает дефицит этого витамина, так как они нарушают баланс нормальной кишечной флоры и образование витамина К бактериями. Независимо от причины дефицит витамина К приводит к увеличению ПВ и АЧТВ. Показатель ТВ при этом остается в пределах нормы.

Усиленное расходование и поэтому дефицит некоторых свертывающих факторов — признак ДВС (см. выше). Показатели ПВ, АЧТВ и ТВ повышены, особенно выражено увеличение ТВ.

Свертывающие факторы плохо сохраняются в донорской крови, так что больные при массивных переливаниях крови (например, заместительных) подвергаются риску кровотечения, так как консервированная кровь, которую переливают, относительно бедна свертывающими факторами. После массивных гемотрансфузий у больных может обнаруживаться увеличение показателей ПВ, АЧТВ и ТВ.

Последствия увеличения показателей протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени и тромбинового времени

Повышение любого или всех этих показателей указывает на дефицит свертывающих факторов и, таким образом, — на склонность к кровотечению.

Антикоагулянтная терапия

Одно из главных применений анализов ПВ и АЧТВ — следить за результатами антикоагулянтной терапии.

Антикоагулянты варфарин и гепарин широко используются для лечения и профилактики тромбоза глубоких вен и его осложнения, угрожающего жизни, — легочной тромбэмболии. Тромбоз глубоких вен характеризуется образованием тромбов (пробок свернувшейся крови) обычно внутри вен нижних конечностей. Чаще всего пациенты подвергаются риску тромбоза после операций в области бедра и таза. Повышенный риск тромбоза глубоких вен имеют также неподвижные, тучные и пожилые люди, а также беременные женщины. Некоторые люди наследуют дефекты свертывающей системы, предрасполагающие к тромбозу. Чаще всего из них встречается дефект фактора V свертывания крови — фактор V Лейден(а) (резистентность активированного протеина С), который обнаруживается примерно у 5% населения Великобритании. В этом случае нарушение нормального каскада свертывания крови увеличивает риск развития тромбоза.

Цель антикоагулянтной и фибринолитической терапии — растворить имеющиеся тромбы и предупредить их дальнейшее формирование путем искусственного ограничения процессов свертывания крови. Гепарин, который вводят внутривенно или подкожно, подавляет действие некоторых активированных факторов внешнего пути, при этом угнетается и функция кровяных пластинок. Варфарин, принимаемый в таблетках, является ингибитором витамина К и, следовательно, продукции факторов, зависящих от витамина К. Конечно, понижение свертывания несет с собой риск кровотечения, поэтому за антикоагулянтной терапией нужно внимательно следить, чтобы обеспечить максимальный уровень антикоагуляции при минимальном

риске кровотечений. При использовании гепарина для оценки эффективности и безопасности лечения применяют периодическое определение АЧТВ, при использовании варфарина измеряют ТВ. В случае применения гепарина дозу подбирают так, чтобы значение АЧТВ было в 1,5–2 раза больше нормального.

Варфарин, протромбин и INR

Как мы видели, при использовании ПВ для диагностики нарушений свертывания результат выражают в секундах. В случае когда показатель ПВ используют для слежения за ходом терапии варфарином, применяют показатель международного нормализованного отношения (INR). Этот показатель дает возможность выразить результаты ПВ, приняв во внимание различную активность промышленно изготовленного тромбопластина, который используют для анализа в разных лабораториях. Это гарантирует возможность сравнения результатов и обеспечивает более точный контроль терапии варфарином. Показатель INR определяют путем деления ПВ пациента на значение нормального ПВ, затем результат возводят в степень, показатель которой равен международному индексу чувствительности (ISI) тромбопластина, который используют в анализе:

$$\text{INR пациента} = \left(\frac{\text{ПВ пациента (с)}}{\text{среднее нормальное ПВ (с)}} \right)^{\text{ISI}}.$$

Доза варфарина подбирается таким образом, чтобы поддерживать INR на необходимом уровне, зависящем от причины назначения лечения. У большинства больных INR нужно поддерживать на уровне 2,0–3,0. В некоторых случаях требуется повышенный уровень антикоагуляции, тогда INR должен составлять 3,0–4,5. Если INR повышен сверх ожидаемого уровня, доза варфарина должна быть уменьшена. У всех больных, получающих длительную терапию варфарином, необходимо определять INR каждые 2–3 нед.

Технологический прогресс позволил создать переносные анализаторы для слежения за антикоагулянтной терапией. Тестирование можно проводить вне лаборатории, в клинике или амбулаторно. Некоторые авторы сообщают, что средний медицинский персонал, используя такие анализаторы, определяет уровень INR так же успешно, как и в лаборатории [1]. В некоторых лечебных центрах специально подготовленные медсестры не только

проводят анализы, но и подбирают дозу антикоагулянта для пациентов. По крайней мере, в одном сообщении констатировано, что налаженная сестринская служба контроля за антикоагулянтной терапией варфарином не уступает специальной гематологической службе [2].

Некоторые авторы [3, 4] демонстрируют возможность самостоятельного контроля пациентами показателей свертывания крови и дозы получаемого препарата. Так же как больные диабетом контролируют свой уровень сахара в крови и подбирают нужную дозу инсулина, пациенты, получающие антикоагулянты, могут успешно справляться с такой задачей, избегая частого посещения лечебных учреждений.

Более 50 лет варфарин являлся единственным пероральным антикоагулянтом, который повсеместно использовался для профилактики тромбоза глубоких вен и других тромбоэмболических нарушений. Недавно был зарегистрирован новый антикоагулянт Ксимелагатран. Правда, пока он используется по ограниченным показаниям. В многочисленных исследованиях было продемонстрировано, что по клинической эффективности он сравним с варфарином [5] и имеет перед ним важное преимущество, так как не требует мониторирования показателей свертывания крови. Однако существует и некоторое беспокойство по поводу безопасности нового средства, которое следует принимать в расчет, если им заменят варфарин, отказываясь от необходимости периодического мониторирования системы свертывания, доставляющего больным неудобства.

История болезни 16

Эми Уотерс, 68 лет, десять лет назад должна была оставить работу, требующую физических усилий, из-за ревматоидного артрита. Два месяца назад ей сделали операцию эндопротезирования тазобедренного сустава, чтобы улучшить двигательные функции. Послеоперационный период осложнился инфекцией, а на 10-й день после операции внезапно возникла резкая одышка. Также больная сообщила о боли в груди. Во время физикального обследования врач отметил отек левой голени, которая была болезненной при прикосновении. Был установлен диагноз легочной тромбоэмболии вследствие тромбоза глубоких вен левой голени. В течение нескольких дней проводились капельные внутривенные вливания гепарина, а затем был назначен ежедневный прием таблеток варфарина. Постепенно одышка исчезла, боль-

ная была выписана домой с хорошим самочувствием. Она получила предписание продолжать ежедневный прием варфарина и посещать гематологическую клинику для проведения анализа крови каждые 3 нед.

1. Какие анализы необходимы миссис Уотерс?
2. Зачем они нужны?
3. Как долго она будет посещать клинику для проведения анализов?

Обсуждение истории болезни

1. Необходимо определять ПВ, выраженное в виде показателя INR.
2. Миссис Уотерс необходима длительная антикоагулянтная терапия в виде приема таблеток варфарина для предупреждения рецидива тромбоза глубоких вен голени. Этот препарат понижает свертываемость крови, угнетая продукцию некоторых свертывающих факторов. Другими словами, «разжижает кровь». Такое лечение несет с собой риск возникновения кровотечений, поэтому необходимо следить за ходом терапии с тем, чтобы назначенная доза обеспечивала максимальную защиту от тромбов и в то же время минимальный риск кровотечений.
3. Миссис Уотерс следует регулярно определять показатель ПВ, пока она принимает варфарин. Это может продолжаться 6 мес., после чего препарат отменят. Если возникнет рецидив тромбоза глубоких вен, прием варфарина и регулярные анализы крови придется возобновить.

Цитируемая литература

1. Hobbs F.D., Fitzmaurice D., Murray E. *et al.* (1999) Is the international normalised ratio (INR) reliable? A trial of comparative measurement in hospital laboratory and primary care settings. *J. Clin. Pathol.* **52:** 494–7.
2. Connor C., Wright C. & Fegan C. (2002) The safety and effectiveness of a nurse-led anticoagulant service. *J. Adv. Nurs*. **38:** 407–415.
3. Gardiner C., Williams K. *et al* (2005) Patient self-testing is a reliable and acceptable alternative to laboratory INR monitoring. *Br. J. Haematol*. **128:** 242–247.
4. Heneghan C. *et al*. (2006) Self0monitoring of oral anticoagulation: a systematic rewiew and metaanalysis. *Lancet* **367:** 404–411.
5. Boos C., Hinton A. & Lip G. (2005) Ximelagatran: a clinical perspective. *Eur. J. Intern. Med.* **16:** 267–278.

Дополнительная литература

Casey G. (2003) Haemostasis, anticoagulant and fibrinolysis. *Nurs. Stand.* **18**(7): 45–51.

Chines D., Bussel J. *et al.* (2004) Congential and acquired thrombocytopaenia. *Hematology* (Am. Society of Heamatology Education Program book) **1**: 390–406.

Glicksman H. (2004) You're hurt and bleeding; How do you spell relief? *www.arn.orf/docs/gliksman/eyw_040501.htm*.

Griesshammer M., Bangerter M. & Sauer T. (1999) Aetology and clinical significance of thrombocytosis analysis of 732 patients with an elevated platelet count. J. Intern. Med. 245: 295–300.

Hoyer L. (1994) Haemophilia A. *New Eng. J. Med.* **330**: 38–46.

Morris B. (2004) Nursing initiatives for deep vein thrombosis prophylaxis. Pragmatic timing of administration. *Orthop. Nurse* **23**: 142–147.

Pence C. & McErlane K. (2005) Anticoagulation self-monitoring. *Am. J. Nurs.* **10**: 62–65.

Rempher K. & Little J. (2004) Assessment of red blood cell and coagulation laboratory data. *AACN Clin. Issues* **15**(4): 622–637.

Долгов В. В., Свирин П. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. — Тверь: Триада. — 2005. — 200 с.

Баркаган З. С., Момот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. — М.: Ньюдиамед, 2001. — 296 с.

Глава 18. Лабораторные исследования при анемии: сывороточное железо, общая железосвязывающая способность сыворотки, сывороточный ферритин, витамин B_{12} и фолиевая кислота в сыворотке крови

Показатели общего анализа крови, которые изменяются у больных анемией, обсуждались в гл. 15. Было подчеркнуто, что анемия — не заболевание, а скорее патологический симптом, который имеет много причин. В первую очередь от их установления зависит успех лечения анемии. Напомним, что показатели, включенные в общий анализ крови (особенно средний объем эритроцита), позволяют предположить возможную причину анемии, но необходимы дальнейшие уточняющие исследования. Главное значение пяти лабораторных анализов, рассматриваемых в этой главе, подтвердить предполагаемую причину анемии.

Дефицит железа — наиболее распространенная причина анемии в Великобритании и во всем мире. По оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 2 млрд людей во всем мире страдает анемией, причем около половины случаев связано с дефицитом железа [1]. Определение концентрации сывороточного железа, общей железосвязывающей способности сыворотки и сывороточного ферритина позволяет установить диагноз железодефицитной анемии. Определение концентрации витамина B_{12} и фолиевой кислоты (фолата) в сыворотке или плазме крови и фолата в эритроцитах помогает установить диагноз мегалобластной анемии, которая вызвана дефицитом этих витаминов. Как мы увидим, анемия — не единственное состояние, при котором можно ожидать отклонение этих показателей от нормы.

НОРМАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Функции и метаболизм железа

Способность гемоглобина эритроцитов переносить кислород зависит от наличия железа в молекуле гема (см. рис. 15.3), где кислород образует слабую связь с единственным атомом железа. Поэтому железо необходимо для синтеза и функционирования гемоглобина. Железо также входит в состав мышечного белка миоглобина и некоторых ферментов.

Около 70% железа примерно из 4–5 г его общего количества находится в эритроцитах, циркулирующих в крови (рис. 18.1). Большая часть остального железа запасается в тканях (глав-

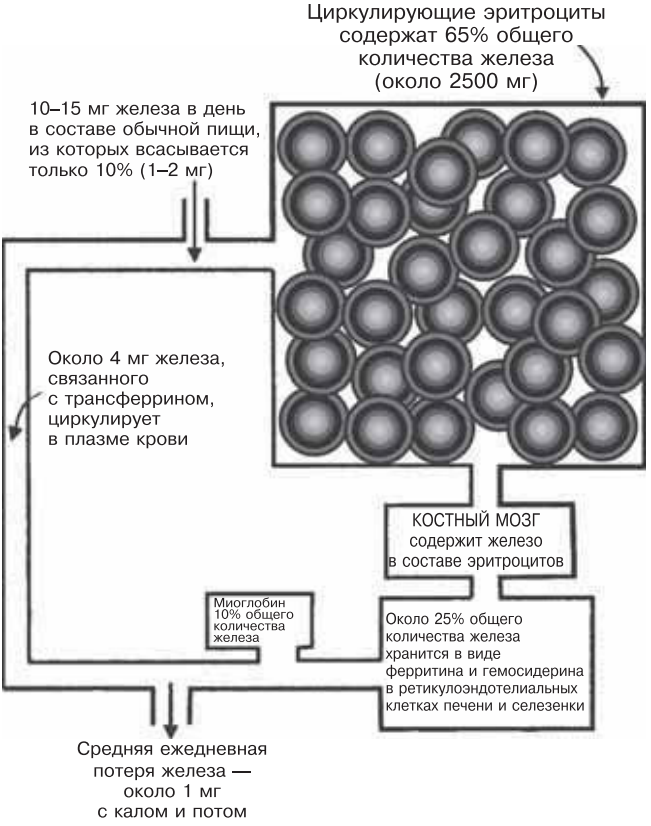

Циркулирующие эритроциты содержат 65% общего количества железа (около 2500 мг)
10–15 мг железа в день в составе обычной пищи, из которых всасывается только 10% (1–2 мг)
Около 4 мг железа, связанного с трансферрином, циркулирует в плазме крови
КОСТНЫЙ МОЗГ содержит железо в составе эритроцитов
Миоглобин 10% общего количества железа
Около 25% общего количества железа хранится в виде ферритина и гемосидерина в ретикулоэндотелиальных клетках печени и селезенки
Средняя ежедневная потеря железа — около 1 мг с калом и потом

Рис. 18.1. Распределение железа в организме: ежедневные поступления и потери

ным образом, в печени, селезенке и костном мозге). На этих «складах» железо содержится в белках ферритине и гемосидерине. Часть ферритина присутствует в плазме крови, а его концентрация служит надежным индикатором состояния запасов железа в организме. От 3 до 4 мг (0,1% от общего количества железа) циркулирует в плазме крови; оно связано с транспортным белком трансферрином. Концентрацию именно этой, трансферринсвязанной, фракции определяют при анализе сывороточного железа.

Железо хорошо сохраняется организмом. Когда эритроциты погибают, прожив 120 дней, железо возвращается в резерв костного мозга для образования новых красных кровяных клеток. Так как железо связано с белком и поэтому не может проходить через почечный фильтр, оно очень незначительно выделяется с мочой. Единственная существенная потеря железа происходит вместе с эпителиальными клетками, которые слущиваются с поверхности кожи. Организм ежедневно теряет не более 1 мг железа. Так как большая часть железа содержится в эритроцитах, потенциальную опасность истощения его запасов представляет кровотечение. Например, нормальные менструальные кровотечения связаны с потерей около 15 мг железа каждый месяц, так что здоровая женщина в это время теряет в среднем 1,5–2 мг железа в день. Для возмещения потерь и поддержания нормальных запасов железа требуется, чтобы дети, мужчины и женщины (в межменструальный период) получали ежедневно, по крайней мере, 1 мг железа с пищей, а женщины во время менструаций — в 2 раза больше. Нормальная сбалансированная диета обеспечивает поступление в желудочно-кишечный тракт около 10–15 мг железа ежедневно. Главные его источники — это мясо, рыба, зелень и крупы. Витамин С повышает всасывание железа, содержащегося в овощах и крупах. Всасывание железа происходит в верхней части тонкого кишечника. В норме из пищи всасывается около 10% железа, что вполне достаточно для возмещения дневной потери. Для поддержания хорошего здоровья важно, чтобы запасы железа были достаточными, но не избыточными. Избыток железа может быть так же опасен для здоровья, как и его недостаток. Так как не существует механизмов регуляции потери железа, контроль за состоянием его запасов зависит в первую очередь от механизмов всасывания. Всасывание пищевого железа регулируется потребностями организма в данный момент времени. Избыток железа выводится с фекалиями.

Функции и метаболизм витамина B_{12} и фолиевой кислоты

Витамины — группа органических веществ различного химического строения, которые необходимы для жизни, хоть и в очень малых количествах. Они не могут синтезироваться в организме человека, и единственный их источник — пища. Большинство витаминов группы В, которая включает витамин B_{12} и фолиевую кислоту (фолат), функционируют как коферменты в ферментативных реакциях клеточного метаболизма.

Витамин B_{12} и фолат нужны для работы ключевых ферментов синтеза ДНК, что необходимо для деления клеток. Ткани, характеризующиеся быстрым клеточным обновлением и постоянным делением клеток, особенно зависят от нормального синтеза ДНК и, следовательно, от витамина B_{12} и фолата. Костный мозг — одна из таких тканей. Продукция клеток крови в костном мозге продолжается в течение всей жизни, и для этого процесса необходимо адекватное поступление витамина B_{12} и фолата. Требующиеся также и для некоторых других ферментативных реакций фолат и витамин B_{12} в первую очередь нужны для обеспечения нормального кроветворения, что определяет их клиническое значение.

Витамин B_{12} и фолат синтезируются в природе бактериями, и мы получаем их с животной и растительной пищей, которая содержит такие бактерии. Главный источник витамина B_{12} — мясо (особенно богата им печень животных), рыба и молочные продукты. Овощи не содержат витамина B_{12}. Фолиевая кислота содержится в зелени. Печень также является ее богатым источником. Большинство круп содержат витамин B_{12} и фолат. Минимальная ежедневная потребность в витамине B_{12} составляет 1–2 мг, в фолате — 150 мкг. Здоровая пища обеспечивает потребность в витамине B_{12} с избытком, но только в 2 раза покрывает потребность в фолиевой кислоте.

Всасывание витамина B_{12} (рис. 18.2)

Кислая среда желудка важна для высвобождения витамина B_{12} из пищи до его всасывания в кишечнике. Витамин всасывается в тонкой кишке (рис. 18.2), но для этого он должен быть связан с так называемым внутренним фактором — белком, синтезируемым в эпителии желудка. Всосавшийся в кровь витамин переносится в костный мозг и другие ткани транспортным белком транскобаламином.

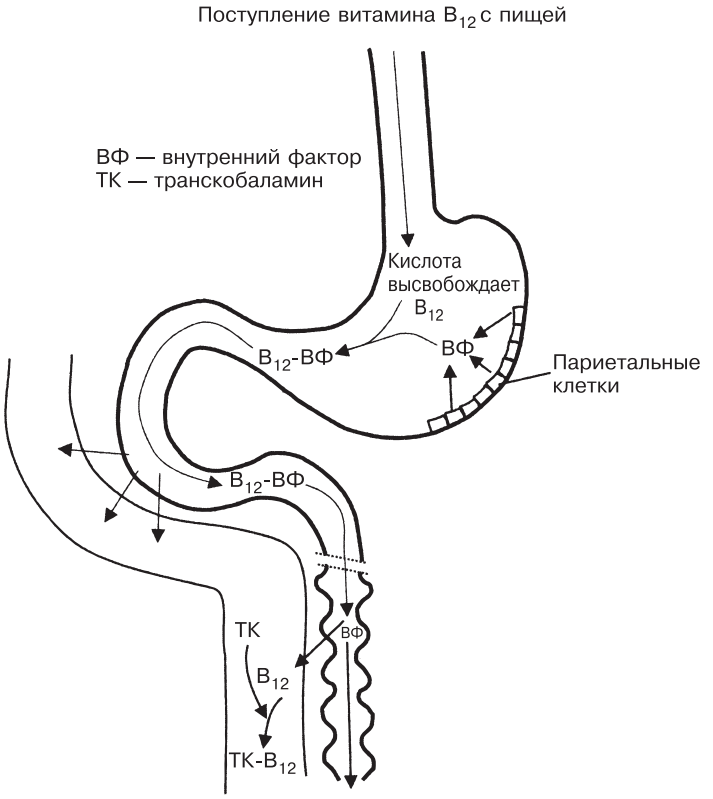


Рис. 18.2. Всасывание витамина B_{12}

Организм способен сохранять в печени большие запасы витамина B_{12}, достаточные для поддержания нормального здоровья в течение нескольких лет при отсутствии этого витамина в пище.

Всасывание фолиевой кислоты

Всасывание фолата — менее сложный процесс. Этот витамин всасывается в верхнем отделе тонкой кишки и переносится с кровью к костному мозгу и другим тканям в свободной форме или связанный с альбумином.

Как и витамин B_{12}, фолат запасается, главным образом, в печени, однако при отсутствии в пище его запасов хватает только на несколько месяцев.

Нормальная продукция клеток крови зависит от следующих факторов:

- содержания витамина B_{12} и фолата в пищевом рационе;
- продукции соляной кислоты и внутреннего фактора в желудке, необходимых для абсорбции витамина B_{12};
- нормального всасывания в подвздошной кишке, то есть от функционирования желудочно-кишечного тракта;
- адекватной продукции транспортного белка транскобаламина.

ЛАБОРАТОРНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ЖЕЛЕЗА, ОБЩЕЙ ЖЕЛЕЗОСВЯЗЫВАЮЩЕЙ СПОСОБНОСТИ, УРОВНЯ ФЕРРИТИНА, ВИТАМИНА B_{12} И ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ

За редким исключением анализы, описанные в этой главе, проводят пациентам, у которых общий анализ крови выявил анемию (гл. 15). Средний объем эритроцитов указывает, какой из этих анализов является наиболее подходящим. Сниженный средний объем эритроцитов указывает на возможность железодефицитной анемии; в этом случае определяют содержание железа и ферритин в сыворотке крови, а также железосвязывающую способность сыворотки. Если средний объем эритроцитов увеличен, следует измерять уровень витамина B_{12} и фолиевой кислоты.

ЧТО ОПРЕДЕЛЯЮТ

Сывороточное/плазменное железо — это концентрация железа в плазме; не включает железо эритроцитов и железо ферритина.
Общая железосвязывающая способность — это концентрация трансферрина в плазме. Трансферрин — это белок, с которым железо связано в плазме.
Сывороточный ферритин — это концентрация ферритина в сыворотке. Ферритин — это белок, в составе которого железо запасается в тканях. Концентрация ферритина в сыворотке отражает состояние общих запасов железа.
Сывороточный витамин B_{12} и фолат — это концентрации витамина B_{12} и фолиевой кислоты в сыворотке. Низкий результат указывает на дефицит.
Фолат эритроцитов — это концентрация фолата в эритроцитах. Низкий результат указывает на его дефицит.
Подготовка пациента. Специальной подготовки не требуется.

Окончание на след. стр.

Окончание

Время взятия образца. Специальных требований нет. Лучше брать кровь во время, удобное для ее транспортировки в лабораторию. **Требования к пробе.** Для определения железа, железосвязывающей способности и ферритина достаточно 5 мл венозной крови. Чаще всего используют сыворотку. При этом кровь собирают в обычную пробирку без антикоагулянта. Кровь для определения фолата эритроцитов собирают в пробирку с антикоагулянтом ЭДТА. Еще 5 мл венозной крови требуется для определения сывороточного витамина B_{12} и фолата (собирают в обычную пробирку, не содержащую добавок).

НОРМЫ:

сывороточное железо	— 10–30 мкмоль/л*;
общая железосвязывающая способность сыворотки	— 40–75 мкмоль/л;
сывороточный ферритин	— 10–300 мкмоль/л**;
сывороточный B_{12}	— 150–1000 нг/л, но значения варьируются, необходима консультация с местной лабораторией;
фолат эритроцитов	— 150–700 мкмоль/л, но значения варьируются, необходима консультация с местной лабораторией.

СОСТОЯНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ОТКЛОНЕНИЕМ ОТ НОРМЫ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЫВОРОТОЧНОГО ЖЕЛЕЗА, ОБЩЕЙ ЖЕЛЕЗОСВЯЗЫВАЮЩЕЙ СПОСОБНОСТИ СЫВОРОТКИ И ФЕРРИТИНА

Это такие состояния, как:

- железодефицитная анемия;
- хроническое воспаление и инфекция (анемия при хронических заболеваниях — АХЗ);
- избыток железа.

---

* Имеются половые различия нормальных значений. У женщин: 7–27 мкмоль/л, у мужчин: 9–29 мкмоль/л — *В. Э.*

** Имеются половые различия нормальных значений. — *В. Э.*

Железодефицитная анемия

Причины

У некоторых пациентов может быть сразу несколько причин, т. е. железодефицитная анемия часто мультифакториальна. Множество вероятных причин можно свести к четырем основным:

- недостаток железа в пище;
- повышенные потери железа;
- неадекватное всасывание пищевого железа;
- повышенная потребность в железе.

В развитых странах недостаток железа в пище — редкая причина анемии, хотя в некоторых случаях относительный дефицит железа может вносить свой вклад. Однако в развивающихся странах скудное питание — главная причина дефицита железа. Заболевания желудочно-кишечного тракта, дизентерия и тропическое заболевание спру могут предрасполагать к нарушению всасывания железа, но это относительно редкие причины его дефицита.

Наиболее частая причина среди взрослых в развитых странах — это хроническая кровопотеря. Эритроциты содержат 70% общего пула железа, поэтому кровопотери приводят к значительному дефициту железа. Пока запасы железа в тканях сохраняются, единичный случай даже тяжелой кровопотери не вызовет дефицита железа, однако хроническая кровопотеря, т. е. продолжительная или регулярная потеря небольших количеств крови в течение длительного периода, медленно истощает запасы железа. Слишком обильные менструации (меноррагия) — самая частая причина развития дефицита железа у женщин детородного возраста. Хронические кровопотери из желудочно-кишечного тракта, которые могут оставаться незамеченными в течение многих месяцев и даже лет, так как кровь незаметно выводится с фекалиями, характерны для целого ряда весьма распространенных, но тяжелых гастроэнтерологических заболеваний. Это язвенный колит, рак пищевода, желудка и толстой кишки, язва желудка. Иногда незначительные кровотечения может вызывать прием аспирина и некоторых других нестероидных противовоспалительных средств, раздражающих слизистую желудка. Именно из-за этого долговременная терапия аспирином повышает риск развития железо-

дефицитной анемии (ЖДА). В сумме все желудочно-кишечные кровотечения являются самой частой причиной ЖДА у взрослых мужчин и женщин в постменопаузе.

Некоторые желудочно-кишечные заболевания способствуют развитию дефицита железа, уменьшая всасывание его с пищей. Это прежде всего целиакия (чувствительность к глютену), которая распространена значительно больше, чем это предполагалось ранее. Сейчас целиакию считают относительно частой причиной дефицита железа. Снижение абсорбции железа с развитием его дефицита характерно также и для хронических воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона, язвенный колит). Эти же последствия наблюдаются после удаления желудка — гастрэктомии. В норме желудок колонизирован бактериями вида *Helicobacter pylori*. Но у некоторых людей это вызывает гастрит и язвенную болезнь или ЖДА. Механизм развития этой патологии не ясен, но, возможно, он связан с уменьшением всасывания железа.

Увеличение продукции эритроцитов — одно из многих физиологических изменений, происходящих во время беременности. Чтобы приспособиться к этому, требуется в 2–3 раза больше железа. Если его запасы не пополнять, это может обернуться железодефицитом. У многих женщин на поздних сроках беременности развивается ЖДА. Увеличенная потребность в железе во время роста может приводить к развитию ЖДА у детей, особенно при недостаточном питании.

Во всех случаях железодефицитной анемии следует искать ее причину. Она может быть симптомом серьезных заболеваний желудочно-кишечного тракта или гинекологических нарушений. В недавно опубликованном руководстве [2] рекомендуется всех пациентов с ЖДА неясного генеза независимо от ее тяжести обследовать на предмет выявления целиакии и на наличие крови в моче. Помимо этого, взрослым мужчинам и женщинам старше 50 лет (в постменопаузе) назначают обследование желудочно-кишечного тракта (рентгенография с барием, эндоскопия).

Симптомы

Дополнительно к общим признакам анемии, описанным в гл. 15, у пациентов с железодефицитной анемией могут появляться некоторые другие специфические симптомы, включающие:

- глоссит (воспаление языка);
- ангулярный стоматит (изъязвление губ в углах рта);

- изменения ногтей (могут становиться необычайно ломкими, гребневидными или вогнутыми).

Результаты анализов крови

Концентрация ферритина отражает состояние запасов железа, поэтому снижение уровня сывороточного ферритина проявляется до развития симптомов анемии, во время периода прогрессивного истощения запасов железа. Ко времени, когда запасы железа полностью истощены и появляются признаки его дефицита, концентрация сывороточного ферритина становится крайне низкой или он не определяется вообще. Содержание сывороточного железа обычно снижено, но может оставаться на нижней границе нормы. Железосвязывающая способность сыворотки всегда повышена.

Типичный результат анализа крови при железодефицитной анемии следующий:

- сывороточное железо обычно снижено до 5–10 мкмоль/л (может быть на нижней границе нормы);
- железосвязывающая способность сыворотки повышена (больше 75 мкмоль/л);
- сывороточный ферритин значительно снижен (обычно не определяется, т. е. < 5 мкмоль/л).

Хроническое воспаление и инфекция

Как обсуждалось в гл. 15, многие больные с хроническими инфекционными или воспалительными заболеваниями могут страдать легкой или умеренной анемией (уровень гемоглобина обычно не падает ниже 9 г/дл). Это так называемая анемия при хронических заболеваниях (АХЗ). Хотя АХЗ не является следствием дефицита железа (запасы железа не истощены), она связана с нарушением метаболизма железа, что находит отражение в результатах анализа крови. Уровень сывороточного железа обычно снижен, как при железодефицитной анемии. Однако в отличие от результатов, получаемых при железодефицитной анемии, общая железосвязывающая способность сыворотки понижена, а уровень сывороточного ферритина нормальный или слегка повышенный. Так как в этих случаях нет дефицита железа, назначение его препаратов не оправданно. Лечение ими может быть даже вредно, поскольку вызывает у пациентов риск накопления

избытка железа. Лечение должно быть направленно на основное заболевание. По мере его стихания анемия исчезает.

Итак, больные с хроническими инфекциями (туберкулез, бактериальный эндокардит, пневмония) и хроническим воспалением (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, болезнь Крона), а также с онкологическими заболеваниями могут страдать анемией. Тяжесть анемии отражает тяжесть основного заболевания. Такая анемия сопровождается:

- снижением концентрации сывороточного железа;
- снижением общей железосвязывающей способности сыворотки;
- нормальной или повышенной концентрацией сывороточного ферритина.

Избыточное накопление железа

При физиологическом состоянии все железо связано с белками (гемоглобин в эритроцитах, ферритин в тканях и трансферрин в плазме крови). В этом состоянии оно не токсично. Однако свободное железо токсично. Количество «защитных» белков ограничено, и как только они насыщаются, любое избыточное железо остается в клетках в токсическом (не связанном с белком) состоянии. Свободное железо токсично, так как провоцирует образование высокоактивных свободных радикалов, которые нарушают нормальную клеточную структуру и функцию. Это может привести к повреждению ткани. При хроническом избыточном накоплении железа поражаются следующие органы:

- поджелудочная железа (фиброз, приводящий к диабету);
- печень (цирроз и печеночная недостаточность, рак печени);
- сердце (аритмия, сердечная недостаточность);
- гонады (импотенция);
- суставы (сильные суставные боли, артрит).

Причины

Наследственный гемохроматоз. У лиц с этим генетически обусловленным заболеванием из пищи всасывается повышенное количество железа, 3–4 мг в день вместо нормальных 1–2 мг. Не существует физиологических механизмов, усиливающих выведение железа, поэтому оно накапливается со скоростью 0,5–1 г

в год. В среднем возрасте, когда обнаруживают первые клинические проявления избыточного накопления железа, его общее количество может составлять 20–40 г вместо нормальных 4–5 г. Примерно 1 из 10 человек несет единственную копию дефектного гена (это самый часто наследуемый генетический дефект). Но только получение дефектного гена от обоих родителей (две копии) приводит к тяжелым формам гемохроматоза, ведущим к диабету, циррозу печени и т. д.

Другие причины избытка железа включают повторные переливания крови и неадекватную терапию железом. Одна стандартная единица переливаемой крови содержит около 250 мг железа в эритроцитах, что в 100 раз перекрывает дневную потребность. Больные, которым долгое время переливают кровь (в частности, при талассемии и серповидноклеточной анемии), особенно подвержены риску перегрузки железом.

Результаты анализов крови

Результаты анализов крови у лиц с избытком железа, как можно ожидать, противоположны тем, которые наблюдаются при дефиците железа. Независимо от причины избыток железа связан:

- с повышением уровня сывороточного железа;
- со снижением общей железосвязывающей способности сыворотки;
- с повышением уровня сывороточного ферритина.

СОСТОЯНИЯ, СВЯЗАННЫЕ СО СНИЖЕНИЕМ УРОВНЯ ВИТАМИНА B_{12} И ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ

Мегалобластная анемия

Этот термин применяют для обозначения всех анемий, при которых вследствие нарушения синтеза ДНК происходит аномальное развитие клеток крови в костном мозге. Нарушение синтеза ДНК проявляется образованием крупных эритробластов, многие из которых не созревают и погибают в костном мозге. Поэтому имеется заметное снижение количества циркулирующих эритроцитов, а следовательно — анемия. Эритроциты, которые созревают и появляются в периферической крови, крупнее нормальных и часто имеют характерную овальную форму. Такие эритроциты называются макроцитами, поэтому иногда как синоним мегалобластной

анемии используется термин «макроцитарная анемия», хотя, строго говоря, это не синонимы. Нарушение синтеза ДНК не ограничивается эритроцитами, у лиц с мегалобластной анемией число лейкоцитов и кровяных пластинок тоже может быть снижено. За несколькими редкими исключениями причиной мегалобластной анемии является дефицит витамина B_{12} или фолата.

Причины дефицита витамина B_{12} и/или фолата

Причины дефицита можно представить следующим образом:

- недостаток этих витаминов в пище;
- нарушение всасывания витамина B_{12} из-за нехватки внутреннего фактора;
- нарушение всасывания витамина B_{12} и фолиевой кислоты из-за заболевания желудочно-кишечного тракта;
- повышенная потребность в витамине B_{12} и фолате во время беременности.

Недостаток витамина B_{12} в пище встречается редко, за исключением случаев строгого вегетарианства, т. е. при отказе от молочных продуктов. Недостаток в пище фолата более обычен, это самая частая причина его дефицита. Фолат пищи может быть разрушен при тепловой обработке, и его поступление становится минимальным. Сниженное потребление фолиевой кислоты с пищей часто встречается у хронических алкоголиков, что в комбинации с действием алкоголя на метаболизм фолата делает их особенно чувствительными к дефициту этого витамина. В другую группу риска входят часто болеющие пожилые люди, диета которых нередко бывает несбалансированной и дефицитной по фолиевой кислоте.

Наиболее частая причина дефицита витамина B_{12} — нарушение его всасывания из-за недостатка внутреннего фактора. Этот особый тип мегалобластной анемии известен как пернициозная анемия. Лица с пернициозной анемией (чаще всего женщины среднего и пожилого возраста) не способны синтезировать внутренний фактор вследствие аутоиммунного повреждения клеток желудка, образующих этот фактор. Это состояние носит семейный характер и часто сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями (щитовидной железы и надпочечников). Всасывание фолата не страдает при пернициозной анемии. Больным с пернициозной анемией витамин B_{12} следует назначать в инъекциях, так как, принятый через рот, он не может всосаться.

Снижением продукции внутреннего фактора может проявляться частичная или полная гастрэктомия.

Различные заболевания ЖКТ, связанные с воспалением или другими нарушениями в отделе тонкой кишки, где всасываются витамина B_{12} и фолат, могут проявляться ухудшением их всасывания и дефицитом. Хирургическое удаление участка желудочно-кишечного тракта (резекция кишечника) может привести к дефициту B_{12} или фолиевой кислоты. Пациенты, перенесшие такие операции, должны получать регулярные инъекции витамина B_{12} и фолата для предупреждения анемии.

Симптомы мегалобластной анемии

Независимо от того, вызвана анемия недостатком витаминов в пище или нарушением всасывания, симптомы включают:

- общие признаки анемии (гл. 15);
- легкую желтушность;
- глоссит (воспаление языка);
- ангулярный стоматит (трещины в углах рта).

Пациенты с дефицитом витамина B_{12} и значительно реже с дефицитом фолиевой кислоты могут страдать нейропатией. Неврологические симптомы включают:

- парестезии (аномальная чувствительность, например покалывание в пальцах рук и ног);
- атаксию, проявляющуюся затруднениями при ходьбе;
- повышенную раздражительность;
- потерю памяти;
- редко изменения личности и психиатрические проблемы.

Неврологические симптомы при дефиците витамина B_{12} могут существовать и при отсутствии других признаков анемии.

Результаты анализов крови

Сывороточный уровень витамина B_{12} обычно снижен при пернициозной анемии и в других случаях мегалобластной анемии, а также при нейропатии, вызванной дефицитом этого витамина. В некоторых случаях его содержание в сыворотке остается на нижней границе нормы, вызывая диагностические затруднения. Сывороточный уровень фолата обычно нормальный, но мо-

жет быть слегка повышенным. Напротив, содержание фолиевой кислоты в эритроцитах при дефиците витамина B_{12} остается нормальным или понижается.

В случаях мегалобластной анемии, вызванной дефицитом фолата, сывороточный уровень витамина B_{12} остается нормальным, но, как можно ожидать, содержание фолиевой кислоты в сыворотке и эритроцитах снижено. Фолат эритроцитов рассматривают как более надежный показатель, так как при некоторых заболеваниях (например, тяжелых болезнях печени и почек) сывороточный фолат может быть низким, несмотря на достаточное количество фолиевой кислоты в организме.

История болезни 17

Джейн Бейкер, 32-летний адвокат, обследуется участковым врачом из-за жалоб на повышенную утомляемость в течение нескольких месяцев (история болезни 13). Результаты общего анализа крови выявили анемию, которая предположительно является железодефицитной. Участковый врач взял образец крови для определения показателей железа и отправил его в лабораторию. Спустя 4 дня были получены следующие результаты:

сывороточное железо	9 мкмоль/л;
общая железосвязывающая способность сыворотки	113 мкмоль/л;
сывороточный ферритин	< 5 мкмоль/л.

1. Нормальны ли эти результаты?
2. Что такое ферритин и почему его концентрацию определяют у пациентов с подозрением на дефицит железа?
3. На что указывают полученные результаты?
4. Почему необходимо дальнейшее обследование?

Обсуждение истории болезни

1. Нет. Сывороточное железо и ферритин снижены, а железосвязывающая способность сыворотки повышена.
2. Ферритин — растворимое в воде вещество, молекула которого состоит из белковой оболочки, окружающей атомы железа. Каждая молекула содержит 4000–5000 атомов железа, что составляет около 20% от ее массы. Большинство

молекул ферритина находится в тканях (печень, селезенка, костный мозг), где выполняет функцию депо железа. Небольшая фракция циркулирует в крови, где ее концентрация отражает состояние запасов железа в организме. Снижение сывороточного ферритина в процессе истощения запасов железа является первым объективным признаком дефицита. Снижение сывороточного железа происходит до того, как количество железа в организме станет достаточно низким, чтобы нарушить синтез гемоглобина, и поэтому обнаруживается до появления симптомов анемии. Этот показатель остается низким или не определяется до тех пор, пока запасы железа не пополнятся.

3. Сниженное сывороточное железо и повышенная железосвязывающая способность сыворотки вместе с низким уровнем ферритина — типичный образец результатов, которых следует ожидать при дефиците железа. Не может быть сомнений в том, что миссис Бейкер страдает от дефицита железа и нуждается в назначении его препаратов.
4. Диагноз «дефицит железа» должен сопровождаться дальнейшими исследованиями для выяснения его причины. Почему он появился у миссис Бейкер? У женщин репродуктивного возраста наиболее частой причиной бывает меноррагия (повышенная потеря железа вследствие обильных менструальных кровотечений), но это не единственная причина дефицита железа. Согласно современным требованиям [2], женщинам возраста миссис Бейкер должно быть предложено пройти обследование на выявление целиакии. Необходимо также выполнить анализ мочи с целью обнаружения крови — как скрининговый тест на злокачественные заболевания почек.

Цитируемая литература

1. World Health Organization (2004) Focusing on anaemia. *www.who.int/topics/anaemia/en/who_unicef-anaemiastatement.pdf*.
2. Goddard A., James M., Mcintyre A. et al. (2005) Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *www.bsg.org.uk/pdf_word_docs/iron_def.pdf*.

Дополнительная литература

Gasche C., Lomer M. *et al*. (2004) Iron, anaemia and inflammatory bowel disease. *Gut* **53**: 1190–1197.
Chanarin I. (2000) A history of pernicious anaemia. Histolorical review. *Br. J. Haematol.* **111**: 407–415.

Weiss G. & Goodnough L. (2005) Anaemia of chronic disease. *New Eng. J. Med*. **352**: 1011–1023.
Burke W., Thomson E. et al. (1998) Hereditary haemochromatosis. *JAMA* **280**: 172–178.
Yates J., Logan E. & Stewart R. (2004) Iron deficiency anaemia in general practice: clinical outcomes over three years and factors influencing diagnostic investigations. *Postgrad. Med. J*. **80**: 405–410.
Долгов В. В., Морозова В. Т., Луговская С. А. и др. Лабораторная диагностика анемий. — Тверь: Триада. — 2009. — 146 с.

Глава 19. Скорость оседания эритроцитов и С-реактивный белок

Принципиальное назначение этих двух тестов, которым посвящена данная глава,— это выявление и мониторирование воспалительных и инфекционных болезней. Оба они используются исключительно с этой целью. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — более старый и традиционный из них метод — определяют в гематологических лабораториях, используя пробы цельной крови. Альтернативный тест — определение уровня С-реактивного белка (СРБ) — обычно выполняется в иммунологических или биохимических лабораториях, используя плазму или сыворотку крови. Более новый тест имеет несколько преимуществ перед измерением СОЭ. Поскольку диагностическая информация, которую дают эти тесты, может быть комплементарной, имеет смысл проводить оба исследования. Вначале рассмотрим, как определяют СОЭ.

СКОРОСТЬ ОСЕДАНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ (СОЭ)

Определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) — один из самых старых и наиболее простых анализов, до сих пор проводимых в клинических лабораториях. Он основан на хорошо видимом феномене, который знаком всем, кто когда-либо брал образцы крови. Если образец крови, собранный в пробирку с антикоагулянтом, оставить в покое, эритроциты медленно падают (оседают) на дно емкости, оставляя над собой жидкую соломенно-желтую плазму. В конце XIX века врачи исследовали этот феномен и открыли, что эритроциты в пробах крови, взятой от здоровых добровольцев, оседают медленнее, чем эритроциты крови, взятой от лиц, страдающих целым рядом заболеваний (или беременных. — *В. Э.*) Из этих наблюдений родился анализ СОЭ.

Несмотря на небольшие модификации, методика проведения этого анализа осталась неизменной со времени введения ее в практику около 80 лет назад*. Капиллярная трубка стандартной длины заполняется смесью крови с антикоагулянтом и ставится в вертикальное положение. Капилляр оставляют в покое на определенное время (обычно на 1 ч). В течение этого времени эритроциты оседают, оставляя над собой столбик прозрачной плазмы. Через 1 ч измеряют расстояние между верхушкой капилляра и границей плазмы и эритроцитов. Это расстояние представляет собой СОЭ, выраженную в миллиметрах в час.

НОРМАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ: ЧТО ЗАСТАВЛЯЕТ ЭРИТРОЦИТЫ ОСЕДАТЬ?

Несмотря на кажущуюся простоту, скорость, с которой оседают эритроциты, представляет собой комплексный феномен, не до конца понятный и теперь. Ясно, что эритроциты опускаются на дно капилляра, так как имеют большую плотность, чем плазма, в которой они взвешены. Эритроциты несут на своей поверхности отрицательный заряд благодаря присутствию белков, связанных с их мембраной. В результате у здоровых лиц электростатические силы стремятся оттолкнуть клетки друг от друга. Эритроциты таким образом разделены и падают вниз каждый сам по себе. Если по какой-либо причине они перестают отталкиваться друг от друга, происходит их агрегация с формированием «монетных столбиков». Так как агрегированные эритроциты имеют большую плотность, чем единичные клетки, агрегаты оседают быстрее. Именно эта тенденция клеток преодолевать их обычное отталкивание и агрегировать объясняет повышение СОЭ при различных заболеваниях. Возникает вопрос: что заставляет эритроциты агрегировать? Отчасти причина в плазме, в которой взвешены эритроциты. Некоторые белки плазмы, наиболее заметно фибриноген и иммуноглобулины, действуют как молекулярные мостики между эритроцитами. Присутствуя в больших концентрациях, они заметно повышают агрегацию эритроцитов. Ясно, что заболевания, связанные с повышением концентрации этих белков, проявляются повышением СОЭ.

---

* За рубежом применяется исключительно метод Вестергрена, а в нашей стране унифицированным является микрометод Панченкова. — *В. Э.*

Кроме того, скорость, с которой оседают эритроциты, зависит от их количества и формы. Так, например, значительное снижение количества эритроцитов, которое встречается при анемии, вызывает увеличение СОЭ, в то время как повышение количества эритроцитов (полицитемия) снижает СОЭ. Больные серповидноклеточной анемией отличаются аномальной формой эритроцитов. Такие серповидные эритроциты оседают медленнее, чем нормальные клетки.

ЛАБОРАТОРНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОЭ

Подготовка пациента. Специальной подготовки не требуется.
Время взятия образца крови. Отсрочка исследования образца крови более чем на несколько часов может изменить результаты, что зависит от используемого метода. Кровь, взятая накануне, может быть непригодной для анализа. Лучше всего брать кровь во время, удобное для ее отправки в лабораторию.
Требования к пробе. Требуется венозная кровь*. Большинство лабораторий предлагают специальные пробирки, предназначенные только для СОЭ и специально маркированные, которые содержат антикоагулянт натрия цитрат. Необходимый объем пробы обозначен на этикетке. Важно тщательно перемешать антикоагулянт с кровью, аккуратно переворачивая пробирку.

НОРМЫ**:

1–10 мм/ч
5–20 мм/ч

Причины повышения скорости оседания эритроцитов

Общий обзор

Скорость оседания эритроцитов постепенно повышается с возрастом: примерно на 0,8 мм/ч каждые пять лет. Начиная с четвертого месяца беременности СОЭ обычно повышена, достигая пика 40–50 мм/ч, и возвращается к норме после родов.

---

* Венозная кровь требуется для метода Вестергрена. Для микрометода Панченкова можно использовать капиллярную кровь из мякоти пальца. — *В. Э.*

** Приведены нормы для метода Вестергрена. Нормальные показатели СОЭ по методы Панченкова: мужчины — 2–10 мм/ч; женщины — 5–15 мм/ч. — *В. Э.*

Определение СОЭ — один из наименее специфических лабораторных тестов. Другими словами, как повышение температуры или пульса, увеличение СОЭ встречается при многих различных заболеваниях. Изменение белков плазмы, которые вызывают повышенную агрегацию эритроцитов и увеличение СОЭ, — признак любого заболевания, связанного со значительным повреждением тканей, воспалением, инфекцией или злокачественной опухолью. Но, к сожалению, во многих случаях СОЭ может при таких заболеваниях оставаться и нормальной. Более того, известно, что СОЭ иногда может повышаться у здоровых людей. Несмотря на эти аномалии, которые затрудняют интерпретацию результатов СОЭ, этот анализ продолжают использовать в клинической практике. В целом, чем выше СОЭ, тем выше вероятность воспалительного, инфекционного или онкологического заболевания.

Воспалительные заболевания

Воспалительный ответ на повреждение ткани проявляется аномальным повышением синтеза белков плазмы, включая фибриноген, что провоцирует формирование «монетных столбиков» из эритроцитов и повышает СОЭ. Таким образом, любая болезнь с острым или хроническим воспалительным компонентом может быть связана с повышением СОЭ. В клинической практике этот анализ используют для дополнительного подтверждения воспаления при диагностике хронических заболеваний, таких как ревматоидный артрит, болезнь Крона и язвенный колит. Определение СОЭ часто используют для наблюдения за активностью процесса при этих состояниях. Повышение показателя у пациентов, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями, например ревматоидным артритом, указывает на активность процесса и, следовательно, отсутствие реакции на проводимую терапию. Напротив, уменьшение СОЭ указывает на стихание воспаления в ответ на терапию.

Хотя СОЭ играет ограниченную диагностическую роль, так как существуют более надежные и специфические тесты, есть два заболевания, при которых только показатель СОЭ отклоняется от нормы. Это височный артериит (иногда называемый гигантоклеточным артериитом) и ревматическая полимиалгия. Первое заболевание представляет собой воспаление артерий, обычно головы и шеи. Относительно часто встречается у пожилых людей, вызывая чувство слабости и сильные головные

боли. Иногда (если повреждена глазная артерия) возникают эпизоды слепоты. Ревматическая полимиалгия — воспалительное заболевание, поражающее мышцы и вызывающее сильную мышечную боль. Эти два состояния часто появляются вместе у одного пациента, и оба ассоциируются с очень высокой СОЭ (обычно выше 75 мм/ч). В процессе лечения стероидами СОЭ постепенно возвращается к норме, а анализ используют, чтобы контролировать терапию кортикостероидами. Это единственные состояния, при которых диагноз зависит от результатов определения СОЭ.

Инфекционные заболевания

Инфицирование организма может сопровождаться увеличением СОЭ. Все инфекционные заболевания связаны с усилением иммунного ответа и повышенной продукцией иммуноглобулинов (антител). Увеличение концентрации иммуноглобулинов в крови повышает тенденцию к формированию «монетных столбиков» из эритроцитов, поэтому все инфекции могут способствовать повышению СОЭ. В целом бактериальные инфекции чаще чем вирусные проявляются повышением СОЭ. Особенно высокая СОЭ (выше 75 мм/ч) часто обнаруживается у лиц, страдающих хроническими инфекциями, например туберкулезом или подострым бактериальным эндокардитом (инфекция клапанов сердца). Однако в принципе любая бактериальная инфекция может вызвать повышение СОЭ.

Онкологические заболевания

Многие больные, страдающие раком различных локализаций, имеют высокую СОЭ. Однако этот показатель повышен не у всех пациентов, и его не используют в диагностике рака. При отсутствии инфекционного или воспалительного заболевания значительное повышение СОЭ (выше 75 мм/ч) может вызвать предположение о наличии опухоли и потребовать дальнейших исследований для ее диагностики. Многие авторы полагают, что значительное повышение СОЭ (больше 100 мм/ч) у онкологического больного — надежное подтверждение распространения опухоли за пределы первичного очага (метастазы).

Единственный случай широкого применения анализа СОЭ в онкологической практике — диагностика множественной миеломы, злокачественного заболевания костного мозга с неконт-

ролируемой пролиферацией плазматических клеток, вызывающей деструкцию костей и боли. Эти атипичные плазматические клетки синтезируют огромное количество аномального иммуноглобулина в ущерб продукции нормальных антител. Так как иммуноглобулины являются белками, которые вызывают образование эритроцитарных «монетных столбиков», множественная миелома почти всегда связана с повышением СОЭ (часто выше 100 мм/ч). Таким образом, увеличенная СОЭ является одним из критериев диагноза множественной миеломы.

Наконец, СОЭ почти всегда повышена при болезни Ходжкина (злокачественном заболевании лимфатических узлов). Этот анализ не используют для постановки диагноза, но часто применяют, чтобы контролировать течение заболевания и эффективность терапии.

Другие причины повышения СОЭ

Инфаркт миокарда вызывает повреждение мышечной ткани сердца. Последующий воспалительный ответ на это повреждение включает повышенную продукцию белков плазмы (фибриногена), что вызывает агрегацию эритроцитов и, следовательно, увеличение СОЭ. Таким образом, инфаркт миокарда — весьма частая причина повышения СОЭ. Обычно СОЭ повышается после инфаркта, достигая пика через 1 нед. Постепенное возвращение к норме происходит в течение последующих нескольких недель. Повышенная СОЭ часто встречается у больных с почечной патологией.

Причины снижения СОЭ

Сниженная СОЭ встречается намного реже и не имеет большого клинического значения. Аномально высокое количество эритроцитов — наиболее вероятная причина понижения показателя. Редкие причины включают серповидноклеточную анемию и наследственный сфероцитоз. Оба состояния связаны с аномальной формой эритроцитов, что замедляет их оседание.

НОРМАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ: СИНТЕЗ И ФУНКЦИИ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА (СРБ)

Своим названием С-реактивный белок обязан тому, что первым его свойством, установленным на момент открытия в 1930 г.,

была способность реагировать (а именно преципитировать) с С-полисахаридом, являющимся структурным белком клеточной стенки стрептококков. СРБ синтезируется в печени и является одним из целого ряда белков, находящихся в плазме крови, которые объединены термином «белки острой фазы». Уже обсуждавшийся выше фибриноген (в связи с его ролью в осуществлении реакции оседания эритроцитов) также представляет собой острофазовый белок. В крови здоровых людей белки острой фазы обнаруживаются в очень незначительных количествах. Но при повреждениях тканей, инфекции или острых воспалениях их концентрация в крови растет. Это так называемая реакция острой фазы, которая является частью общего защитного ответа организма на повреждение тканей и микробную инфекцию.

Тест СОЭ имеет отношение к реакции острой фазы, потому что увеличение концентрации белка острой фазы фибриногена в крови приводит к повышению СОЭ во время болезни.

СРБ рассматривают как типичный белок острой фазы. Под влиянием химического посредника, называемого интерлейкином-6 (ИЛ-6), высвобождающегося из макрофагов в области повреждения или инфицирования тканей, в клетках печени усиливается синтез СРБ. Через 5–6 ч после начала патологического процесса концентрация СРБ в плазме возрастает и достигает максимума примерно через 2 суток. В случае бактериальной инфекции уровень СРБ может повышаться в 10 000 раз [1]. Когда стимул перестает действовать, показатель снижается до нормы. Так как период полувыведения СРБ равен 19 ч, то через каждые 19 ч его концентрация снижается вдвое (при условии прекращения стимуляции синтеза этого белка).

Физиологическая функция СРБ — это вклад в общий ответ организма на микробную атаку. Это мощный активатор системы комплемента, которая играет ведущую роль в фагоцитозе и уничтожении бактерий.

ЛАБОРАТОРНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СРБ

Подготовка пациента. Специальной подготовки не требуется.
Время взятия образца крови. Кровь для определения концентрации СРБ можно взять в любое время дня, лучше сразу перед транспортировкой в лабораторию. Тем не менее СРБ достаточно стабилен, и проба может храниться при комнатной температуре или в холодильнике в течение 48 ч до начала тестирования.

Окончание на след. стр.

Окончание

Требования к пробе. Для определения уровня СРБ нужно иметь около 5 мл крови. Анализ можно проводить, используя как плазму, так и сыворотку крови. Если в данной лаборатории принято работать с сывороткой, то кровь следует собирать в обычные пробирки (без каких-либо добавок). Если же принято работать с плазмой, кровь надо собрать в пробирку, содержащую в качестве антикоагулянта гепарин литий.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

НОРМЫ

Взрослые и дети	< 10 мг/л
Беременные женщины	< 20 мг/л
Новорожденные	< 4 мг/л (для того чтобы отличить норму от патологии, нужно использовать высокочувствительный метод)

Причины повышения уровня СРБ

Общие положения

Увеличение СОЭ и уровня СРБ происходит в рамках реакции острой фазы (РОФ), развивающейся в ответ на повреждение тканей, инфекцию, воспаление или злокачественный процесс. Если измерение СОЭ является непрямым методом оценки выраженности РОФ, то определение уровня СРБ — более прямой способ. Однако, несомненно, если повышается СОЭ, то растет и концентрация СРБ. Оба этих теста относятся к неспецифическим индикаторам повреждения тканей, инфекции, воспаления и малигнизации.

Определение концентрации СРБ имеет несколько преимуществ перед измерением СОЭ.

Скорость ответа. Увеличение уровня СРБ происходит в течение несколько часов после начала действия стимула (например, инфицирования), а СОЭ начинает повышаться медленнее — обычно в течение нескольких дней или даже недель, но не часов.

Чувствительность. Определение уровня СРБ — более чувствительный тест на воспаление. Если измерять только СОЭ, то можно пропустить незначительное воспаление.

Специфичность. На результаты определения уровня СРБ в отличие от СОЭ не влияют изменения количества и формы эритро-

цитов. Например, у больных, страдающих только анемией без какой-либо другой реактивной патологии, концентрация СРБ в крови останется нормальной. В этих же условиях СОЭ повышается, что создает ложное впечатление о наличии у пациента воспаления или инфекции.

Инфекции

Уровень СРБ растет в результате инфицирования. Наиболее высокие концентрации этого белка определяются при бактериальном заражении — 80–1000 мг/л). Более умеренный рост (10–20 мг/л) наблюдается при вирусной инфекции. Это различие можно использовать в клинических целях, например для идентификации природы менингита (бактериальная или вирусная). Измерение уровня СРБ полезно для подтверждения бактериального заражения. Это важно, в частности, при определении характера постоперационной инфекции и инфекции у пациентов отделений интенсивной терапии (группа больных особого риска развития госпитальной инфекции).

Воспаление

СРБ — очень чувствительный индикатор тяжести воспалительного процесса. Наибольшая концентрация СРБ (> 200 мг/л) соответствует острому воспалению, например обострению хронического заболевания (ревматоидного артрита, болезни Крона и т. п.). За немногими исключениями, все состояния с выраженным воспалительным компонентом сопровождаются увеличением содержания СРБ, а степень этого увеличения отражает тяжесть патологии. Проведение теста очень полезно и для объективной оценки терапевтического эффекта (или его отсутствия) лечения воспалительного заболевания.

Повреждение тканей

Повреждение тканей вне зависимости от его причин ассоциируется с ростом концентрации СРБ. Тяжесть состояния коррелирует с уровнем СРБ: очень высокие показатели (> 500 мг/л) соответствуют тяжелой травме и состоянию после обширного оперативного вмешательства. Повышение уровня СРБ вызывает также некроз сердечной мышцы вследствие инфаркта.

Клиническая значимость исключений

Как уже обсуждалось, нормальный ответ организма на активный воспалительный процесс выражается в увеличении концентрации СРБ в плазме. По неизвестным причинам при некоторых типах воспаления этот показатель увеличивается незначительно. Этот феномен удобно использовать в диагностических целях, так как есть несколько воспалительных заболеваний, при которых СОЭ очень высока, а уровень СРБ невысок или даже нормален. Одно из таких заболеваний — системная красная волчанка (СКВ), относительно часто встречающееся хроническое аутоиммунное заболевание, обнаруживаемое чаще у девочек-подростков. При СКВ часто воспаляются суставы, что похоже на симптомы ревматоидного артрита. Как и следует ожидать, воспаление суставов сопровождается увеличением СОЭ. Однако в отличие от других воспалительных заболеваний при СКВ уровень СРБ остается практически нормальным. Таким образом, сочетание повышенной СОЭ и нормальной концентрации СРБ — важная диагностическая особенность СКВ. Подобное сочетание результатов лабораторного исследования (повышенное СОЭ + нормальный или слегка повышенный уровень СРБ) типично и для такого воспалительного заболевания кишечника, как язвенный колит. Это отличает язвенный колит от другого воспалительного заболевания кишечника — болезни Крона, при которой растут оба показателя. Это различие имеет принципиальное диагностическое значение.

СРБ и сердечно-сосудистые заболевания

Разработка высокочувствительного метода определения уровня СРБ позволила выявлять этот белок в крови в концентрациях < 10 мг/л. Оказалось, что у практически здоровых людей средняя концентрация СРБ равна 0,8 мг/л (0,01–10 мг/л). Во многих исследованиях последнего десятилетия было продемонстрировано, что по уровню СРБ в пределах нормального диапазона можно предсказать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в будущем: чем выше показатель, тем выше риск [2]. На сегодняшний день для предсказания этого риска используется единственный тест — определение концентрации холестерина в крови. Возможно, в будущем с этой целью будут измерять и содержание СРБ в плазме.

История болезни 18

Алекс Мэнсон, 5 лет, был веселым ребенком, до того как шесть месяцев назад внезапно заболел. Его первой жалобой была боль в горле. В течение следующих двух недель наблюдались почти ежедневная лихорадка и периодически появляющаяся сыпь на туловище. Его коленные суставы стали болезненными, что сделало ребенка необычно плаксивым. Он чувствовал слабость и проводил большую часть времени, лежа на кушетке. После того как курс антибиотиков, назначенный участковым врачом, оказался безуспешным, Алекс был направлен для обследования в местную больницу; это произошло спустя три недели после первых проявлений болезни. Среди анализов крови, проведенных в стационаре, было и определение СОЭ, которая оказалась равной 89 мм/ч. Был поставлен диагноз болезнь Стилла (ювенильный хронический артрит), а интенсивность симптомов снизилась после назначения противовоспалительного препарата напросина. Проведя три недели в больнице, Алекс был выписан домой с предписанием принимать напросин и метотрексат. Во время последнего посещения ревматологической клиники был сделан анализ крови для определения СОЭ. Результат в этом случае был 18 мм/ч.

1. Была ли СОЭ у Алекса нормальной во время его поступления в больницу?
2. Соответствует ли результат анализа диагнозу «болезнь Стилла»?
3. Какое значение имеет результат СОЭ, полученный при последнем посещении клиники?
4. Почему СОЭ называют неспецифическим анализом?

Обсуждение истории болезни

1. Нет. Значение СОЭ резко повышено.
2. Да. Как и другие формы артрита, болезнь Стилла — хроническое состояние, характеризующееся воспалением суставов. Повышенная СОЭ почти всегда сопровождает воспалительные заболевания.
3. Самый последний результат СОЭ показывает заметное снижение активности воспалительного процесса. Этот результат объективно подтверждает, что назначенная терапия, по

крайней мере в настоящий момент, позволяет держать хроническое заболевание под контролем.

4. Неспецифическим называют анализ, который, как и СОЭ, отклоняется от нормы при многих патологических состояниях. Существует немного тестов, которые абсолютно специфичны для единственного заболевания, но почти все более специфичны, чем СОЭ. В контексте этой истории болезни неспецифичность СОЭ означает, что, хотя этот показатель повышен у пациентов с болезнью Стилла, его недостаточно для постановки диагноза: существует много других состояний, при которых повышение СОЭ столь же вероятно.

Цитируемая литература

1. Pepys M. & Hirshfield G. (2003) C-Reactive Protein: a critical update. *J. Clin. Invest.* **111**: 1805–1812.
2. Ridker P., Rifai N. *et al.* (2002) Comparison of C-Reactive protein and low density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *New Eng. J. Med.* **347**: 1557–1565.

Дополнительная литература

Bedell S. & Bush B. (1985) Erythrocyte sedimentation rate. From folklore to facts. *Amer. J. Med.* **78**: 1001–8.

Dinant G., Knottnerus J., Van Wersch J. (1991) Discriminating ability of the erythrocyte sedimentation rate: a prospective study in general practice. *Br. J. Gen. Practice* **41**: 365–70.

Fincher R. & Page M. (1986) Clinical significance of extreme elevation of the erythrocyte sedimentation rate. *Arch. Intern. Med.* **146**: 1581–3.

Kanfer E. & Nicol B. (1997) Haemoglobin concentration and erythrocyte sedimentation rate in primary care patients. *J. Roy. Soc. Med.* **90**: 16–18.

Луговская С. А., Морозова В. Т., Почтарь М. Е., Долгов В. В. Лабораторная гематология. — М.: ЮНИМЕД-пресс, 2002.

Часть IV Анализы при переливании крови

Глава 20. Анализы при переливании крови: определение группы крови, антител, совместимости

Переливание крови стало настолько обычной процедурой, что можно легко недооценить ее опасность. Необходимое часто для спасения жизни, переливание донорской крови связано со значительным потенциальным риском для реципиента. Двумя наиболее серьезными осложнениями этой процедуры являются заражение инфекционной болезнью и опасная для жизни гемолитическая трансфузионная реакция, которая может иметь место при переливании несовместимой крови. Риск инфекции сейчас значительно снижен [1, 2] благодаря тщательному отбору доноров и строгой проверке донорской крови на наличие инфекции (табл. 20.1). Эта скрининговая процедура, обеспечивающая максимальную безопасность крови, поступающей в отделения трансфузиологии местных больниц, осуществляется под контролем четырех национальных центров переливания крови Великобритании.

Предупреждение второй большой опасности — переливания несовместимой крови — начинается с анализов, которые проводят у донора и реципиента в гемотрансфузионной лаборатории местной больницы. Первостепенное значение имеют три анализа, которые являются предметом обсуждения в данной главе: определение группы крови, определение антител, выполнение теста на совместимость крови донора и реципиента. Чтобы понять, что означает переливание несовместимой крови и какова роль перечисленных анализов, требуются некоторые знания иммунологии.

Таблица 20.1. **Отборочные критерии для доноров крови и анализы, необходимые, чтобы предупредить передачу инфекций**

Доноры крови должны:

- быть в возрасте от 18 до 56 лет;
- быть здоровыми;
- иметь уровень гемоглобина > 13,1 г/дл (мужчины) или 12,5 г/дл (женщины).

Доноры крови не должны:

- быть беременными или иметь беременность в предыдущие 12 мес;
- иметь в анамнезе рак, сифилис, бруцеллез, а также малярию, гепатит, желтуху, инфекционный мононуклеоз;
- быть в группе высокого риска по ВИЧ-инфекции;
- сдавать кровь более двух раз в год.

Все стандартные единицы донорской крови проверяют на наличие:

- поверхностного антигена гепатита В
- антител к гепатиту С

} чтобы предупредить заражение вирусным гепатитом

- антител к *Treponema pallidum* — чтобы предупредить заражение сифилисом

- антител к ВИЧ-1
- антител к ВИЧ-2

} чтобы предупредить передачу вируса иммунодефицита

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ИММУНОЛОГИИ

Что такое антигены и антитела?

Способность человека противостоять атаке микроорганизмов (прежде всего бактерий и вирусов) в значительной степени зависит от выработки антител В-лейкоцитами. Антитела — это белки иммуноглобулины, которые связываются с бактериями и вирусами и нейтрализуют их. Каждое антитело специфично, т. е. оно связывает и нейтрализует только один вид бактерий и не действует на другие. Эта специфичность обусловлена природой молекул, находящихся на поверхности каждого вида бактерий. Такие молекулы называются антигенами. Распознавание В-лимфоцитами специфических бактериальных или вирусных антигенов запускает продукцию специфических антител.

Способность организма вырабатывать антитела к чужеродным молекулам не ограничивается антигенами, находящимися на поверхности бактерий и вирусов. Белки и другие вещества на поверхности любых «не своих» клеток рассматриваются как антигены и вызывают сходный специфический ответ, т. е. продукцию антител. Такой ответ, например, имеет место при отторжении пересаженной ткани после трансплантации.

Таким образом, антиген — любое вещество (чаще белок, но может быть и углевод), вызывающее выработку антител лимфоцитами. Антигены обычно (но не исключительно) находятся на поверхности клеток. Антитело — это белок (иммуноглобулин), который циркулирует в плазме крови и связывается с антигеном, вызвавшим его образование.

Когда антитело связывается с антигеном, находящимся на поверхности бактерии, вируса или тканевой клетки, это неизбежно приводит к повреждению или разрушению такой клетки.

Одно из характерных свойств иммунной системы — способность запоминать. Когда лейкоцит впервые встречается с антигеном, продукция антител низкая и поэтому неэффективная. Однако иммунная система теперь информирована. Специализированные В-лимфоциты (лимфоциты памяти) запоминают антиген, так что, когда он появляется в следующий раз, скорость и интенсивность выработки антител значительно повышаются. Это основа концепции приобретенного иммунитета. Мы имеем низкую степень защиты (иммунитет) против конкретного микроорганизма до тех пор, пока иммунная система не информирована о нем при первичном инфицировании.

Очень важно, чтобы организм не вырабатывал антител против собственных антигенов, и иммунная система располагает средствами для предотвращения таких случаев. Однако следует упомянуть, что имеется большая группа патологических состояний, известных как аутоиммунные болезни, при которых способность различать «свое» и «чужое» утрачена. Эти болезни характеризуются выработкой антител против собственных антигенов. Такие антитела (аутоантитела) связываются с антигенами, расположенными на поверхности собственных клеток организма. В результате происходит повреждение и разрушение клеток. Заболевания с аутоиммунным компонентом включают ревматоидный артрит, сахарный диабет I типа, заболевания щитовидной железы, системную красную волчанку и др.

Несмотря на эти патологические исключения, важно помнить, что в норме выработки антител против собственных антигенов не происходит.

Антигены эритроцитов и группы крови

Поверхность эритроцитов, как и всех других клеток, покрыта антигенами, тип которых наследуется. Именно антигены эритроцитов или их отсутствие определяют группу крови каждого человека. Идентифицировано более 700 эритроцитарных антигенов (большинство из них встречается редко), которые распределены по 28 системам групп крови. К счастью, только небольшое количество из них имеет практическое значение. Это антигены системы АВ0 и системы резус-фактора.

Система АВ0

Каждый из нас имеет одну из четырех групп крови по системе АВ0, что определяется наследованием или ненаследованием двух эритроцитарных антигенов — А и В. Тот, кто не унаследовал ни А-, ни В-антигенов, принадлежит к группе 0. Те, кто унаследовали А- или В-антиген, принадлежат к группе А или В соответственно. Те, кто унаследовали оба антигена, принадлежат к группе АВ. Большинство населения Великобритании (88%) принадлежит к группе 0 или А.

Система резус-фактора

Эта система, названная так, потому что ранние ее исследования проводились на обезьянах вида резус (Rh), также важна для успешного переливания крови. В этой системе существует пять эритроцитарных антигенов: C, c, D, E и e, но только D-антиген имеет существенное значение. Около 85% населения Великобритании имеет D-антиген на эритроцитах. В этих случаях говорят, что человек резус-положительный. Около 15% англичан не имеют D-антигена и являются, таким образом, резус-отрицательными.

Другие, менее значимые антигены эритроцитов

Обычно группа крови отражает наличие определенных антигенов системы АВ0 и RhD. Из оставшихся 700 антигенов, которые могут находиться, а могут и не находиться на поверхности эритроцитов, некоторые имеют значение при переливании крови. Среди них 4 антигена системы резус-фактора и антигены систем Kell (K), Duffy (Fy), Kidd (Jk) и Lewis (Le). Эти антигены редко

вызывают трансфузионные реакции, так как они сами по себе редки или относительно слабо иммуногенны.

Антитела к антигенам эритроцитов: переливание несовместимой крови

Значение эритроцитарных антигенов для трансфузионной медицины состоит в том, что в плазме крови реципиента могут присутствовать антитела к ним. Реакция на переливание несовместимой крови происходит в том случае, если антитела реципиента связываются с соответствующими антигенами эритроцитов донора. Это связывание антигенов с антителами приводит к разрушению клеток донора, что называется гемолизом. Для описания такого осложнения переливания крови используется термин «гемолитическая трансфузионная реакция». Если плазма реципиента не содержит антител к антигенам эритроцитов донора, их кровь называется совместимой, и донорскую кровь можно безопасно переливать.

Образование антител к эритроцитам

Как сказано выше, антитела образуются только после контакта лимфоцитов с соответствующим антигеном. Существуют два случая, когда лимфоциты могут вступать в контакт с чужеродными эритроцитарными антигенами. Первый, очевидно, переливание крови, а второй — беременность. Во время беременности эритроциты плода могут проникать в кровь матери. Если они несут антигены, унаследованные от отца, а материнские эритроциты не имеют этих антигенов, материнские лимфоциты рассматривают такие клетки как «чужие» и начинают вырабатывать антитела.

Как при любом иммунном ответе, начальная продукция антител при первом переливании крови или беременности низкая и не оказывает выраженного действия. Но иммунная система теперь информирована и будет синтезировать большие количества антител при следующем поступлении «чужих» эритроцитарных антигенов. Антитела, которые образуются в этих случаях, называются иммунными антиэритроцитарными антителами. Наибольшее клиническое значение имеют антитела к эритроцитам, несущим RhD-антиген. Конечно, только те люди, которые не имеют RhD-антигена (15% населения, резус-отрицательные), могут быть иммунизированы и вырабатывать анти-D-антитела. Фактически около 1% населения имеют такие антитела в резуль-

тате предшествующего переливания крови или беременности. Если таким лицам переливают резус-положительную кровь, антитела, имеющиеся в их плазме, связываются с антигеном на поверхности донорских эритроцитов, что приводит к гемолитической трансфузионной реакции.

Если бы иммунные антиэритроцитарные антитела были единственными, представленными в плазме, то только лица, имеющие в анамнезе переливание крови или беременность, были бы подвержены риску несовместимого переливания крови, однако это не так.

Особое клиническое значение групп крови системы АВ0 обусловлено тем, что антитела к этим антигенам существуют изначально, а не появляются в результате предшествующей иммунизации чужеродными эритроцитами. Все мы имеем анти-А- или анти-В-антитела, если наши эритроциты не несут соответствующих антигенов. Это означает, что:

- у всех лиц с группой крови 0, не имеющих антигенов А и В, в плазме содержатся антитела к ним обоим (анти-А, анти-В);
- у всех лиц с группой крови А, имеющих А-антиген на эритроцитах, в плазме содержатся антитела к В-антигену (анти-В);
- у всех лиц с группой крови В, имеющих В-антиген на эритроцитах, в плазме содержатся антитела к А-антигену (анти-А).

Около 3% населения Великобритании принадлежат к группе АВ и несут оба антигена, а следовательно, не имеют антител к ним. Антигены и антитела четырех групп крови системы АВ0 представлены в табл. 20.2.

Таблица 20.2. **Группы крови системы АВ0 и RhD-типы**

Группа крови АВ0	Антиген, находящийся на поверхности эритроцитов	Изначально существующие антитела в плазме крови	Относительная частота среди населения Великобритании, %
0	0	Анти-А и анти-В	47
А	А	Анти-В	42
В	В	Анти-А	8
АВ	А и В	Отсутствуют	3

Примечание:
RhD-антиген присутствует на эритроцитах у 85% населения Великобритании, они резус-положительны.
RhD-антиген отсутствует на эритроцитах 15% населения, они резус-отрицательны.
В повседневной практике определяют только группы АВ0 и резус-фактор.

Широкая распространенность и потенциальная опасность анти-А- и анти-В-антител определяют первостепенное клиническое значение групп крови системы АВ0. Все остальные антитела, имеющие клиническое значение, появляются, подобно анти-D-антителам, в результате иммунизации и не могут находиться в плазме, если не было переливания крови или беременности. Таким образом, существенное клиническое значение имеют только изначально существующие антитела — анти-А или анти-В. По имеющимся оценкам, если обеспечена совместимость по системе АВ0, переливание крови на 97% иммунологически безопасно.

Иммунная гемолитическая трансфузионная реакция — АВ0-несовместимость

Последствия переливания АВ0-несовместимой крови показаны на рис. 20.1. Такая реакция может начаться уже после введения только нескольких миллилитров крови. В нашем примере кровь донора с группой А перелили пациенту с группой В. В таком случае анти-А-антитела в плазме реципиента связываются с антигеном А на поверхности эритроцитов донора. Эритроциты склеиваются (агглютинируют). Комплекс антиген–антитело активирует так называемый путь комплемента. Именно белки комплемента (их обозначают буквой С и нумеруют арабскими цифрами), образующиеся в результате этой активации, ответственны за многие проявления гемолитической трансфузионной реакции. Белки комплемента С5, С6, С7, С8 и С9 принимают участие в разрушении эритроцитов (гемолизе), при котором в мембране эритроцитов образуются отверстия. В наиболее тяжелых случаях АВ0-несовместимости все донорские эритроциты разрушаются таким комплементопосредованным гемолизом. Белки комплемента С3а и С5а запускают воспалительный ответ, который включает высвобождение сильнодействующих химических веществ из активированных тучных клеток (гистамин, брадикинин), что приводит к резкому падению артериального давления и появлению других хорошо заметных симптомов. Падение артериального давления вызывает развитие шока и снижает приток крови к почкам, а следовательно, в наиболее тяжелых случаях ведет к острой почечной недостаточности. Другие осложнения тяжелой гемолитической трансфузионной реакции включают ДВС крови и желтуху, так как гемоглобин, выделившийся из разрушенных эритроцитов, превращается в билирубин.

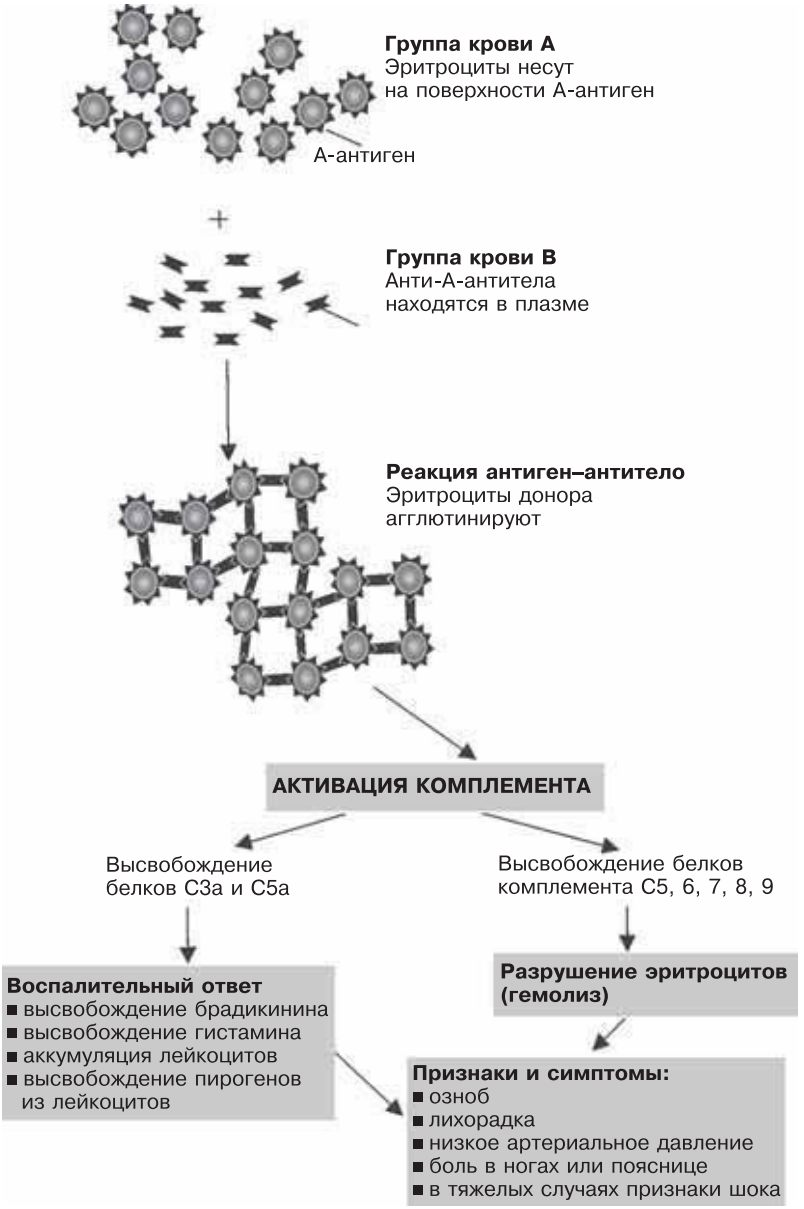


Рис. 20.1. Реакция при переливании несовместимой крови

Другие иммунные гемолитические трансфузионные реакции

Даже если донорская кровь совместима с кровью реципиента по системе АВ0, остается риск гемолитической трансфузионной реакции при наличии в плазме пациента других эритроцитарных антител. Так как это приобретенные на протяжении жизни антитела, их присутствие может быть обнаружено только у лиц, иммунизированных предшествующим переливанием крови или беременностью. Наиболее важны из них анти-D-антитела. Кроме того, это могут быть анти-C-, анти-c-, анти-E- и анти-e-антитела (к антигенам системы резус-фактора); анти-K-антитела (к группе антигенов Kell); анти-Fy^a- и анти-Fy^b-антитела (к двум антигенам из группы Duffy); анти-Jk^a- и анти-Jk^b-антитела (к двум антигенам из группы Kidd). Симптомы гемолитической трансфузионной реакции, которая наступает из-за присутствия этих антител, в целом менее тяжелые, чем при несовместимости по группе АВ0. Реакция может запаздывать на срок до 10 дней после переливания крови, когда появляются озноб и лихорадка. Разрушение эритроцитов может вызвать анемию и умеренную желтуху.

ЛАБОРАТОРНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГРУППЫ КРОВИ, ТИТРА АНТИТЕЛ И СОВМЕСТИМОСТИ

Взятие образца крови. Для проведения всех трех анализов достаточно 10 мл венозной крови, собранной в обычную пробирку без каких-либо добавок. Большинство лабораторий переливания крови предоставляет специальные пробирки, предназначенные только для этих целей (обычно с розовой пробкой).

Из-за потенциальной опасности переливания донорской крови «не тому» пациенту чрезвычайно важна точная идентификация больного и скрупулезность при оформлении документации, когда производят забор крови для любого из этих анализов. Перед взятием крови необходимо убедиться, что перед вами именно тот пациент, которому назначены анализы, спросив его имя и проверив, совпадает ли оно с его идентификационной наручной повязкой.

На этикетке пробирки и в сопроводительной карточке-запросе должен быть отражен следующий минимум информации:

- имя и фамилия пациента (берется с идентификационной наручной повязки);
- номер больницы (берется с идентификационной наручной повязки);

Продолжение на след. стр.

Продолжение

- палата или отделение;
- дата и время взятия крови;
- инициалы лица, берущего кровь.

Карточка-запрос должна содержать следующие дополнительные детали:

- вид требуемой донорской крови (цельная кровь, эритроцитарная масса и т. д.);
- количество требуемых стандартных доз крови;
- когда требуется кровь — степень срочности;
- для чего требуется кровь (острая кровопотеря, хроническая анемия, плановая операция и т. д.);
- группа крови по системе АВ0 и резус-фактор (если известны);
- сведения о предыдущих переливаниях крови и акушерский анамнез (если известны);
- подпись медицинского работника, делающего запрос.

Это только общие указания. Работники здравоохранения, проводящие взятие крови и анализы перед гемотрансфузией, должны придерживаться установленного протокола. Он должен отражать рекомендации, определенные Британским комитетом стандартов в гематологии совместно с Королевским колледжем медсестер и Королевским хирургическим колледжем. Если у вас есть сомнения, проконсультируйтесь в местном банке крови о том, какие правила приняты в данном районе. Персонал банка крови может не принять образец крови, если он неправильно маркирован и если информация на этикетке не соответствует информации на карточке-запросе.

Принципы проводимых анализов. Цель всех трех анализов — предупредить гемолитическую трансфузионную реакцию путем выбора той донорской крови, которая иммунологически совместима с кровью пациента, нуждающегося в переливании. В сущности это означает определение спектра антител в плазме пациента, а затем подбор донорской крови, в которой нет соответствующих антигенов. Так как можно ожидать, что в плазме пациента будут антитела к эритроцитарным антигенам системы АВ0, первый анализ, который проводят, — это определение группы крови пациента. Одновременно определяют и резус-фактор.

Связывание антител с соответствующими антигенами проявляется агглютинацией эритроцитов. Этот феномен отражает другое название для эритроцитарных антигенов и антител. Во многих учебниках антитела к эритроцитам называются агглютининами, а антигены — агглютиногенами.

Продолжение на след. стр.

Продолжение

Определение группы крови. Группа крови по системе АВ0 определяется простым смешиванием эритроцитов пациента с двумя сыворотками: одна из них содержит анти-А- а другая — анти-В-антитела. Эритроциты либо агглютинируют, либо остаются взвешенными (рис. 20.2). В качестве добавочной проверки проводят обратный тест, при котором сыворотка пациента добавляется к эритроцитам известной группы крови. Резус-фактор определяют смешиванием эритроцитов пациента с раствором анти-D-антител. Агглютинация указывает на присутствие D-антигена на эритроцитах пациента (его кровь резус-положительна). Отсутствие агглютинации указывает, что кровь пациента резус-отрицательна.

Определение антител. Устанавливая группу крови пациента по системе АВ0, мы знаем, что его плазма содержит либо анти-А-, либо анти-В-антитела, либо и те, и другие, либо ни тех, ни других. Примерно в 97% случаев никаких других антител в крови пациента нет. За несколькими редкими исключениями, все остальные антитела к эритроцитам, включая анти-D, появляются в плазме пациента только в результате предшествующей иммунизирующей гемотрансфузии или беременности. Однако присутствие таких нетипичных антиэритроцитарных антител потенциально способно вызвать гемолитическую реакцию, если переливаемые эритроциты несут соответствующий антиген. Поэтому в сыворотке всех пациентов, которым назначено переливание крови, проводится поиск нетипичных антиэритроцитарных антител.

Обычно такой тест проводится путем добавления капли сыворотки пациента к набору образцов различных эритроцитов группы 0, каждый из которых несет известную комбинацию антигенов, способных вызвать иммунную реакцию.

Так как эритроциты группы 0 не несут ни А-, ни В-антигенов, любая агглютинация при добавлении к ним сыворотки пациента будет вызвана присутствием в ней нетипичных антител. Отсутствие агглютинации указывает на то, что их нет. Обычно сыворотку проверяют на наличие следующих антител:

- анти-D, анти-С, анти-с, анти-Е, анти-е (антитела к антигенам системы резус-фактора);
- анти-К (антитела к Kell группе антигенов);
- анти-Fy^a и анти-Fy^b (антитела к двум антигенам из группы Duffy);
- анти-Jk^a и анти-Jk^b (антитела к двум антигенам из группы Kidd).

Если поиск дал положительный результат, тип антител определяют по типу стандартного образца эритроцитов группы 0 (с определенным набором антигенов) в ячейке, в которой наблюдалась агглютинация.

Продолжение на след стр.

Продолжение

Отбор донорской крови. Следующим шагом после определения антител в крови реципиента является отбор подходящей донорской крови. Необходима кровь, эритроциты которой не несут антигенов, реагирующих с антителами в сыворотке реципиента. Для тех пациентов, у которых не обнаружено дополнительных антител, достаточно подобрать кровь, совместимую по системе АВ0 и резус-фактору. В большинстве случаев это означает подбор крови той же АВ0-группы и резус-принадлежности, что и у пациента. Однако, если полностью идентичная кровь недоступна, существует некоторое пространство для маневра:

- Пациент с группой крови АВ не имеет в плазме ни анти-А-, ни анти-В-антител, поэтому ему можно переливать эритроциты любой группы системы АВ0. При этих условиях необходимо принять во внимание, что в донорской плазме имеются антитела (анти-А и анти-В). Это важно, так как может вызвать гемолитическую реакцию при связывании антител с антигенами А и В, имеющимися на поверхности АВ-эритроцитов пациента. На практике это обычно не вызывает серьезных проблем, поскольку всю донорскую плазму и, следовательно, проблемные антитела удаляют при заготовке эритроцитарной массы. Если даже осталось незначительное количество анти-А- или анти-В-антител, то их концентрация снижается до безопасных величин при разбавлении плазмой больного.
- Около 5% людей в популяции доноров крови имеют повышенное содержание анти-А и анти-В-антител. Считается, что их кровь имеет высокий положительный титр антител. Во всех донорских центрах при взятии крови отмечают, имеет ли она высокий положительный или отрицательный титр. Пациентам с группой крови АВ можно переливать донорскую кровь групп 0, А или В, но только с высоким отрицательным титром антител.
- Эритроциты группы 0 не несут ни А-, ни В-антигенов, поэтому могут безопасно переливаться любому пациенту. Риск реагирования анти-А- и анти-В-антител донорской крови с А- и В-антигенами, имеющимися на эритроцитах больных с группами крови А, В или АВ, уменьшают, выбирая для переливания кровь с высоким отрицательным титром антител.
- Резус-положительные пациенты не имеют антител к D-антигену и могут поэтому получать как резус-положительную, так и резус-отрицательную кровь.

Окончание на след. стр.

Окончание

- Резус-отрицательные пациенты могут иметь или не иметь антитела к D-антигену, но независимо от этого переливание резус-положительной крови неизбежно вызовет у них продукцию анти-D-антител. Поэтому для переливания резус-отрицательному пациенту следует выбирать резус-отрицательную кровь.

В табл. 20.3 просуммированы критерии отбора донорской крови по системе АВ0 и резус-фактору. Отметим, что RhD-отрицательные эритроциты группы 0 можно безопасно переливать всем пациентам. Лица с такой группой крови называются универсальными донорами. В очень редких случаях при угрожающем жизни кровотечении, когда нет времени для лабораторного определения группы крови, переливают RhD-отрицательную кровь группы 0 (высокий отрицательный титр антител). Отметим также (табл. 20.3), что пациенты с RhD-положительной кровью группы АВ могут безопасно получать эритроциты всех групп (опять же, донорская кровь должна иметь высокий отрицательный титр антител).

Для тех пациентов, у кого обнаружены нетипичные антитела, требуются дальнейшие шаги по подбору донорской крови. Сначала отбирают кровь, соответствующую по системе АВ0 и резус-фактору, как описано выше. Затем эритроциты этой донорской крови проверяют на присутствие антигенов, антитела к которым обнаружены в плазме пациента. Так, предположим, что у пациента обнаружены антитела, которые реагируют с С- антигеном (анти-С). Следовательно, эритроциты донорской крови следует проверить на наличие С-антигена. Пациенту можно переливать только С-отрицательную кровь.

Совместимость крови донора и реципиента. После отбора донорской крови, эритроциты которой не несут антигенов, реагирующих с антителами в плазме реципиента, необходимо провести последнюю проверку, чтобы гарантировать совместимость. Это анализ, который моделирует переливание крови в пробирке. Обычно донорские эритроциты смешивают с образцом сыворотки пациента (реципиента) и наблюдают за появлением агглютинации. Ее отсутствие указывает на отсутствие реакции антиген–антитело, а значит, на совместимость эритроцитов донора с плазмой пациента и безопасность переливания крови.

ПРЕДТРАНСФУЗИОННАЯ ПРОВЕРКА В ПАЛАТЕ

Тяжелые острые гемолитические реакции (неизбежно вызываемые АВ0-несовместимостью) происходят редко, но если они все-таки случаются, причиной является переливание крови «не тому» пациенту из-за ошибки персонала или неправильной

	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4
Анти-А				
Анти-В				
Результат	Агглютинация отсутствует при добавлении как анти-А-, так и анти-В-антител	Агглютинация только при добавлении анти-А-антител	Агглютинация только при добавлении анти-В-антител	Агглютинация при добавлении анти-А- и анти-В-антител
Интерпретация результата	**Группа 0**	**Группа А**	**Группа В**	**Группа АВ**
% частота среди населения Великобритании	47	42	8	3

агглютинация — склеивание клеток друг с другом

нет агглютинации

Рис. 20.2. Определение группы крови по системе АВ0

идентификации пациента [5]. Основная ошибка при этом — недостаток контроля за тем, чтобы донорская кровь подходила реципиенту. Поэтому жизненно важно строгое следование согласованному протоколу предтрансфузионной проверки у постели больного. Такой местный протокол должен отражать рекомендации, определенные Британским комитетом стандартов в гематологии совместно с Королевским колледжем медсестер и Королевским хирургическим колледжем [3, 4].

Предтрансфузионная проверка у постели больного, которую в идеальном случае выполняют две медсестры, одна из которых имеет государственную лицензию, должна включать:

- подтверждение личности пациента (надежнее всего спросить больного и сопоставить его с идентификационной наручной повязкой);
- подтверждение того, что данные о пациенте в документе о совместимости крови относятся именно к нему;

Таблица 20.3. **Отбор крови для переливания**

Группа крови донора	**Группа крови реципиента**							
	0 RhD^+	0 RhD^-	A RhD^+	A RhD^-	B RhD^+	B RhD^-	AB RhD^+	AB RhD^-
0 RhD^+	✓	X	✓R	X	✓R	X	✓R	X
0 RhD^-	✓	3	✓R	✓R	✓R	✓R	✓R	✓R
A RhD^+	X	X	✓	X	X	X	✓R	X
A RhD^-	X	X	✓	✓	X	X	✓R	✓R
B RhD^+	X	X	X	X	✓	X	✓R	X
B RhD^-	X	X	X	X	✓	✓	✓R	✓R
AB RhD^+	X	X	X	X	X	X	✓	X
AB RhD^-	X	X	X	X	X	X	✓	✓

Ключ:

✓ — АВ0-совместима; нет риска RhD-сенсибилизации; безопасна для переливания при отсутствии у пациента дополнительных нетипичных антител.

X — АВ0-несовместима или есть риск RhD-сенсибилизации; непригодна для переливания.

✓R — эритроциты АВ0-совместимы; нет риска RhD-сенсибилизации; безопасно переливание эритроцитарной массы при отсутствии у пациента дополнительных нетипичных антител.

- подтверждение того, что идентификационный номер, напечатанный на флаконе с кровью, совпадает с номером на документе о совместимости крови;
- подтверждение того, что АВ0-группа и резус-фактор, напечатанные на флаконе с кровью, совпадают с АВ0-группой и резус-фактором пациента или совместимы с ними;
- подтверждение, что срок годности крови, которую должны перелить, не истек и что прошло не более 30 мин с момента выемки ее из холодильника;
- измерение артериального давления, температуры тела, пульса и частоты дыхания непосредственно перед началом переливания крови.

ДРУГИЕ ТРАНСФУЗИОННЫЕ РЕАКЦИИ

Лабораторные анализы, обсуждаемые в этой главе, используются специально, чтобы предупредить иммунные гемолитические трансфузионные реакции, но существуют и другие реакции, которые могут происходить во время трансфузии.

Фебрильные реакции

Пациенты, имеющие в анамнезе переливания крови, могут иметь антитела к антигенам лейкоцитов. Если кровь, лейкоциты которой несут такие антигены, переливают соответствующему пациенту, может развиться фебрильная реакция, характеризующаяся ознобом и лихорадкой. Симптомы возникают из-за высвобождения сильнодействующих химических веществ (цитокины) из поврежденных лейкоцитов. Хотя фебрильные реакции у больных, имеющих в анамнезе многочисленные переливания крови, довольно часты, обычно они слабые и проходят самостоятельно.

Трансфузионное острое повреждение легких

Это гораздо более серьезное состояние, о чем свидетельствует смертность порядка 10%. Оно опосредовано антителами донорской плазмы, которые прямо реагируют с антигенами лейкоцитов реципиента. Агглютинирующие лейкоциты, накапливающиеся в микрососудах легких, высвобождает целый ряд токсических веществ, которые повреждают эндотелиальную выстилку этих сосудов. Наиболее серьезные последствия этого процесса —

отек легких и острый респираторный дистресс-синдром, который может как быстро привести к летальному исходу, так и быстро разрешиться. Симптомы (затрудненное дыхание, кашель, озноб и лихорадка) этого состояния начинают проявляться примерно в течение часа после начала инфузии. Обычно развивается тяжелая гипоксия.

Аллергические реакции

Как правило, аллергические реакции на компоненты переливаемой крови возникают в 1–2% случаев и выражены умеренно.

Они проявляются красной зудящей кожной сыпью в течение часа от начала трансфузии. При этом помогают антигистаминные средства. Изредка наблюдается опасная для жизни системная аллергическая реакция — анафилаксия. Особенно восприимчивы к анафилаксии люди с дефицитом IgA. Анафилактическая реакция может возникать уже после переливания нескольких миллилитров крови. Симптомы анафилаксии — покраснение кожи, гипотензия, тошнота, боль в животе, затруднения дыхания и цианоз. В этих редких, но опасных случаях необходимо срочное лечение.

Бактериальная инфекция

Скрупулезная асептическая техника во время взятия донорской крови и хранение крови при температуре +4 °С, которая подавляет рост микроорганизмов, гарантируют, что донорская кровь свободна от бактерий на момент переливания. Дополнительные меры безопасности включают выбраковку крови, срок годности которой истек, и протоколы, которые гарантируют, что донорская кровь не оставалась при комнатной температуре дольше, чем необходимо перед трансфузией. Хотя и редко, реакции из-за переливания крови, загрязненной бактериями, все же могут случаться. Симптомы варьируются в зависимости от вида бактерий. В наиболее тяжелых случаях угрожающий жизни сепсис может развиться через несколько минут от начала трансфузии. Это проявляется лихорадкой, ознобом, дрожью, тошнотой и рвотой. Внезапное падение артериального давления может предвещать тяжелый сепсис и риск развития полиорганной недостаточности. Потенциально смертельна трансфузия контаминированной бактериями крови.

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТОМ ВО ВРЕМЯ ТРАНСФУЗИИ

Большинство переливаний крови проходит без последствий, но из-за потенциально тяжелых побочных эффектов необходимо внимательное наблюдение за пациентом во время трансфузии. Наблюдение, в частности, важно в самом начале трансфузии, когда могут развиваться наиболее тяжелые реакции. Следует измерить температуру тела, пульс, частоту дыхания и артериальное давление через 15 мин после начала переливания. Могут понадобиться и повторные измерения этих показателей, особенно у пациентов без сознания. Пациенты должны наблюдаться для выявления симптомов всех побочных реакций. В случае подозрения на начало такой реакции переливание должно быть немедленно остановлено. Ведение пациента, страдающего трансфузионной реакцией, зависит от ее причины и тяжести. Легкие фебрильные реакции могут потребовать только назначения жаропонижающих средств (аспирин). При этом переливание можно возобновить, только с меньшей скоростью. Легкие аллергические реакции могут быть сглажены введением антигистаминных средств. При тяжелых реакциях, таких как иммунные гемолитические реакции, тяжелые аллергические реакции и состояния, вызванные бактериальной инфекцией, главное мероприятие — поддержание артериального давления для обеспечения притока крови к почкам. Чтобы контролировать аллергию и шок, могут быть назначены адреналин и стероиды. Диуретики используются, чтобы увеличить мочеотделение. В случае подозрения на бактериальную инфекцию назначают антибиотики широкого спектра действия.

Лабораторные исследования трансфузионной реакции

Во всех случаях тяжелой реакции необходимо как можно скорее информировать лабораторию для того, чтобы выяснить ее причину. Донорская кровь и свежий образец крови пациента, собранный в обычную пробирку, должны быть посланы в лабораторию. Повторно определяют группу крови, нетипичные антитела в плазме крови пациента и совместимость крови донора и реципиента. Из-за риска ДВС крови и следующего за ним кровотечения, связанных с тяжелой иммунной гемолитической реакцией или реакцией на переливание загрязненной бактериями крови, в лабораторию посылают образец крови для определения уровня гемоглобина и другой образец для определения показате-

лей свертывания. Затем проводят посев крови донора и пациента для определения вида бактерий.

Посттрансфузионные реакции

Для большинства пациентов переливание крови проходит без последствий. Остается небольшой риск отсроченной иммунной гемолитической реакции в течение нескольких часов или дней, которые следуют за переливанием крови. Внезапный озноб, подъем температуры, появление анемии и желтухи в течение 10 дней после переливания крови могут сигнализировать о такой реакции.

СЕРЬЕЗНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ — КАК ОБЕЗОПАСИТЬ ПРОЦЕДУРУ ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ?

Трансфузионные инфекции

Меры, предпринимаемые в целях минимизации риска заражения реципиента крови гепатитом B м C (HBV, HCV), вирусом иммунодефицита человека (HIV) и Т-клеточным лимфотропным вирусом человека (HTLV), оказались очень успешными. Хотя никогда нельзя считать донорскую кровь абсолютно безопасной, в настоящее время теоретический риск заразиться вирусной инфекцией при трансфузии эритроцитов чрезвычайно мал. В Великобритании шанс обнаружить инфицированную HIV донорскую кровь оценивается как 0,014 на 100 000 стандартных доз. Соответствующие показатели для HCV и HBV равны 0,024 и 0,176 соответственно [6].

Все случаи побочных эффектов переливания крови приводятся в ежегодном сборнике Serious Hazards of Transfusion (SHOT). За 5-летний период (1999–2004 гг.) было зарегистрировано 24 случая вероятного заражения через различные продукты крови. Из них в 6 случаях была идентифицирована вирусная инфекция (2 HBV, 2 HIV, 1 HTLV и 1 случай гепатита E), у одного из реципиентов — малярия, а в оставшихся 16 случаях — бактериальная инфекция (из них было 15 переливаний тромбоцитов и только одно переливание эритроцитарной массы).

В последнее время активно изучалась возможность передачи прионовых белков, вызывающих один из вариантов болезни Крейнцфельдта–Якоба (nvCJD), при трансфузиях. В качестве превентивной меры сейчас стали удалять из переливаемой кро-

ви лейкоциты, в которых, как предполагается, локализуются прионовые белки. Случаев доказанной передачи nvCJD при гемотрансфузиях нет, но имеется два описания вероятного трансфузионного заражения [7, 8].

АВ0-несовместимость

Случаев переливания реципиенту несовместимой по системе АВ0 эритроцитарной массы можно избежать, так как все они, несомненно, являются результатом врачебной ошибки. В Великобритании из ежегодно переливаемых 2,6 млн доз эритроцитов в среднем 24 не подходят реципиенту по системе АВ0 (19 случаев в 2004 г.). Обычно это приводит к развитию незначительных побочных реакций, но у трети больных наблюдаются более серьезные осложнения, требующие оказания неотложной помощи, и редко (в Великобритании 0–2 случая в год за последние 10 лет) — смертельные исходы. Риск переливания несовместимой по системе АВ0 эритроцитарной массы оценивается как 1 : 100 000, а риск смерти в результате этого — как 1 : 1 800 000 [5].

Трансфузионные повреждения легких

В последние 5–10 лет было показано, что серьезным, потенциально опасным для жизни осложнением гемотрансфузии является трансфузионное повреждение легких (ТПЛ), которое занимает второе место после случаев несовместимости по системе АВ0. В 2004 г. в Великобритании было зарегистрировано 13 таких случаев. И АВ0-несовместимость, и ТПЛ осложняют переливание эритроцитарной массы, остальные реакции являются осложнениями переливания других продуктов крови [9].

ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ НОВОРОЖДЕННЫХ

Определение группы крови и нетипичных антител важно не только для предупреждения иммунных гемолитических трансфузионных реакций, но и для диагностики и предупреждения гемолитической болезни новорожденных. Беременные женщины сдают кровь обычно при первом посещении врача для определения группы крови и нетипичных антител на случай, если во время беременности или в послеродовом периоде потребуется гемотрансфузия. Этот тест выполняется также с целью выявления

женщин, у которых существует риск родить ребенка с гемолитической болезнью новорожденных, угрожающей в лучшем случае здоровью ребенка, а в худшем заканчивающейся его смертью.

Что такое гемолитическая болезнь новорожденных?

Некоторые антиэритроцитарные антитела (чаще всего антитела к антигенам резус-системы) могут переходить из крови матери через плаценту в кровь плода. Если ребенок унаследовал от отца эритроцитарные антигены, с которыми реагируют материнские антитела, происходит гемолитическая реакция и эритроциты плода разрушаются.

Наибольший риск существует при беременности, когда мать принадлежит к группе 0 RhD^-, а отец — 0 RhD^+. Имеется один шанс из четырех, что ребенок будет резус-положительным. Если это действительно так, то эритроциты плода, несущие антиген D, проходя через плаценту в кровь матери, «рассматриваются» лейкоцитами матери как чужеродные и вызывают продукцию анти-D-антител. Если это первая беременность, титр (количество) антител в плазме матери недостаточен, чтобы вызвать иммунную реакцию. Но иммунная система матери теперь информирована и ответит массивной продукцией антител при следующем поступлении в ее кровь антигена. При последующих беременностях резус-положительным плодом большие количества анти-D-антител поступают из крови матери в кровь плода и связываются с антигеном на его эритроцитах, вызывая массивную гемолитическую реакцию.

Проявления гемолитической болезни новорожденных могут быть различны: у некоторых детей она протекает бессимптомно, но в большинстве тяжелых случаев развивающаяся гемолитическая анемия приводит к внутриутробной гибели плода. Чаще дети рождаются с анемией и желтухой. Желтуха обусловлена повышенной продукцией билирубина, в который превращается гемоглобин разрушенных эритроцитов. Если гемолиз значительный и концентрация сывороточного билирубина очень высока, существует риск повреждения ЦНС в результате отложения билирубина в клетках головного мозга — так называемой ядерной желтухи (билирубиновой энцефалопатии). Ребенок с гемолитической желтухой может нуждаться в обменном переливании крови, при котором резус-положительная кровь, содержащая повреждающие антитела, замещается резус-отрицательной, эритроциты которой из-за отсутствия анти-

генов не могут быть разрушены. Эта трансфузия излечивает анемию и предупреждает дальнейшее разрушение эритроцитов, желтуха исчезает. Если тяжелое поражение выявлено у развивающегося плода, может быть предпринято внутриматочное переливание крови начиная с 18-й недели беременности.

Предупреждение гемолитической болезни новорожденных

Чтобы предупредить развитие гемолитической болезни новорожденных, вызванной резус-несовместимостью, все резус-отрицательные женщины, впервые беременные резус-положительным плодом, получают инъекцию анти-D-антител на 28–34-й неделях беременности. Введение антител разрушает эритроциты плода в крови матери, прежде чем они вызовут иммунный ответ, предупреждая продукцию собственных антител, которые могут осложнить последующие беременности.

Гемолитическая болезнь новорожденных может быть вызвана другими антигенами эритроцитов

Хотя RhD-несовместимость между матерью и плодом — наиболее частая причина гемолитической болезни новорожденных, другие антитела, которые могут находиться в материнской сыворотке, также способны вызвать это заболевание.

Несовместимость по системе AB0 встречается редко, так как анти-A- и анти-B-антитела не могут проникнуть через плаценту и поэтому не контактируют с эритроцитами плода. Если все же гемолитическая болезнь новорожденных вызвана AB0-несовместимостью, она протекает легко и не имеет такого клинического значения, как резус-конфликт. Другие антитела, которые могут вызывать гемолитическую болезнь, принадлежат к системам резус-фактора (анти-C, анти-E и анти-e), анти-K и анти-Dfy. Поиск нетипичных антител в плазме матери, проводимый в ранние сроки беременности, направлен на выявление антител, способных спровоцировать гемолитическую болезнь у новорожденных.

История болезни 19

Миссис Гринвуд, 24-летняя мать, пришла в амбулаторию, чтобы сделать анализы крови перед операцией, планируемой через неделю. Среди других анализов был назначен анализ на «группу крови, определение антител и хранение».

1. Какой образец крови требуется взять?
2. Какова цель этих анализов?

Группа крови миссис Гринвуд была определена как AB RhD^-. Во время операции произошла значительная кровопотеря, и в лабораторию был срочно послан запрос на определение совместимости трех стандартных единиц эритроцитарной массы. В реанимационной палате во время предтрансфузионной проверки первой стандартной единицы было установлено, что кровь для переливания является A RhD^-.

3. Учитывая несоответствие группы крови миссис Гринвуд и донорской эритроцитарной массы, будет ли безопасно начать трансфузию?
4. Почему важно, чтобы миссис Гринвуд не получила резус-положительную кровь?

Обсуждение истории болезни

1. 10 мл венозной крови, собранной в пробирку, специально предназначенную для гемотрансфузионных анализов.
2. Эти анализы проводят, чтобы сократить задержку, которая может произойти, если во время операции потребуется переливание крови. Будут определены группа крови по системе AB0 и RhD-тип. Термин «определение антител» относится к обнаружению нетипичных антител в ее плазме, которые могут осложнить подбор совместимой донорской крови. «Хранение» означает хранение образца. Если переливание крови станет необходимым, останется один анализ, который потребуется провести перед трансфузией. Это реакция на совместимость плазмы миссис Гринвуд и донорских эритроцитов, отобранных из стандартной единицы крови. Если бы миссис Гринвуд предстояла большая операция с заведомо значительной потерей крови и предполагаемыми осложнениями, этот анализ был бы проведен до операции.
3. Хотя донорская кровь не идентична, она совместима с группой крови миссис Гринвуд. Эритроциты донорской крови несут А-антиген, поэтому их нельзя переливать пациентам, в сыворотке которых имеются анти-А-антитела. Миссис Гринвуд принадлежит к группе АВ, ее сыворотка не содержит таких антител, поэтому ей можно переливать эритроциты группы А. Плазма донора содержит анти-В-антитела

и может реагировать с В-антигеном эритроцитов миссис Гринвуд. Это не является проблемой, так как требуется эритроцитарная масса, то есть стандартная единица крови, из которой удалена плазма, а значит, и анти-В-антитела. Незначительное количество оставшихся анти-В-антител при переливании будет разведено плазмой пациентки и не вызовет побочного эффекта. Только 3% населения принадлежат к группе АВ, поэтому часто бывает трудно найти АВ0-идентичную кровь для таких пациентов. Эритроцитарная масса групп А и В является подходящей заменой.

4. Миссис Гринвуд принадлежит к 15% населения, чьи эритроциты не несут антигена RhD. Она резус-отрицательна. Если бы ей перелили кровь, эритроциты которой несут такой антиген (резус-положительная кровь), ее иммунная система идентифицировала бы эти клетки как чужие и возник бы иммунный ответ с образованием анти-D-антител. Это имело бы значение для последующих переливаний крови. Если бы при последующей трансфузии она получила резус-положительную кровь, ее иммунная система начала бы производить большие количества анти-D-антител, которые связались бы с антигеном донорских эритроцитов и запустили острую гемолитическую иммунную реакцию. Имеется также высокий риск того, что при последующей беременности могут возникнуть осложнения, связанные с гемолитической болезнью новорожденных. Поэтому важно, чтобы резус-отрицательные пациенты, особенно женщины детородного возраста, получали при переливании только резус-отрицательную кровь.

Цитируемая литература

1. Coste J., Ressnik H. *et al.* (2005) Implementation of donor screening for infectious agents transmitted by blood by nucleic acid technology: update to 2003. *Vox Sanguinis* 88: 289–303.
2. Solden K., Barbara J. *et al.* (2003) Estimation of risk of hepatitis B virus, hepatitis C virus and human immunodeficiency virus infections entering the blood supply in England, 1993–2001. *Vox Sanguinis* 84: 274–286.
3. NHS Executive (2002) Better blood transfusion. *Health Services Circular* 2002/9, London: HMSO.
4. British Committee for Standards in Haemotology (1999) Guidelines for the administration of blood and blood components and the management of the transfused patient. *Transfus. Med.* 9: 227–238.
5. Stainsby D., Russel J. *et al.* (2005) Reducing adverse events in blood transfusion. *Br. J. Haem.* 131: 8–12.

6. McClelland D. & Contreras M. (2005) Effectiveness and safety of blood transfusion; have we lost the plot? *J. R. Coll. Physicians Edinb*. 35: 2–4.
7. Liewelyn C., Hewitt P. E. et al. (2004) Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by transfusion. *Lancet* 363: 411–412.
8. Peden A. & Head H. (2004) Pre-clinical v CJD after blood transfusion in a codon 129 heterozygous patient. *Lancet* 364: 527–529.
9. SHOT (2004) *Serious Hazards of Transfusion*, Steering Group Annual Report. Manchester: SHOT office, Manchester Blood Centre.

Дополнительная литература

Atterbury C. & Wilkinson J. (2000) Blood Transfusion. *Nurs. Stand*. 14(13): 47–52.
British Committee for Standards in Haematology (2001) Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. *Br. J. Haem*. 113: 24–31.
Contreras M. (1998) *ABC of Transfusion*. London: BMJ Publishing Group.
Dellinger E. & Anaya D. (2004) Infection and immunologic consequences of blood transfusion. *Critical Care* 8 (suppl. 2): 18–23.
Glover G. & Powell F. (1996) Blood Transfusion. *Nurs. Stand*. 10: 49–54.
Royal College of Nursing (2004) Right blood, right patient, right time. RCN guidance for improving transfusion practice. London: RCN. *www.rcn.org.uk/members/downloads/rightblood.pdf*.
Минеева Н. В. Группы крови человека. Основы иммуногематологии. — СПб., 2004, 185 с.

Электронные ресурсы

www.shotuk.org Serious Hazards of Transfusion (SHOT) website: contains annual reports.

Часть V Микробиологические исследования

Глава 21. Микробиологическое исследование мочи: посев мочи и определение чувствительности к антибиотикам

В этой и следующей главах обсуждается работа клинической бактериологической лаборатории. Из всех микробиологических анализов, проводимых в клинических лабораториях, наиболее востребованы посев мочи и определение чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотикам. Анализы проводят для того, чтобы поставить или исключить диагноз инфекции мочевых путей у пациентов с симптомами такой инфекции и у пациентов без симптоматики, но подверженных риску инфицирования мочевых путей. После респираторного тракта мочевая система наиболее подвержена инфицированию.

НОРМАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Мочевая система и образование мочи

Мочевая система (рис. 21.1) состоит из почек (верхний отдел) и мочеточников, мочевого пузыря и уретры (мочевыводящие пути). Образование мочи происходит в почках. Функциональной единицей почки является микроскопическая тубулярная структура — нефрон (см. рис. 5.1). В каждой почке содержится около 1 млн нефронов. Образование мочи начинается, когда кровь, поступающая в почку по почечной артерии, фильтруется в клубочке каждого нефрона. Жидкость, проходящая через клубочковый фильтр, называется ультрафильтратом и представляет собой плазму крови, освобожденную от клеток и крупномолекулярных белков. При прохождении нефрона объем и состав

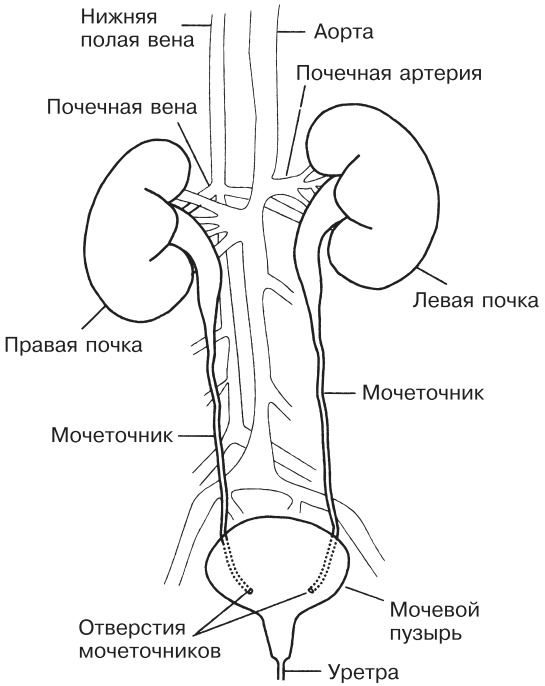


Рис. 21.1. Мочевой тракт

ультрафильтрата меняются. К моменту выхода из нефрона в нем остаются только ненужные продукты обмена веществ, растворенные в небольшом количестве воды — моча. Моча из разных нефронов объединяется в системе собирательных трубочек; трубочки впадают в почечную лоханку, через которую моча покидает почку.

Выйдя из почечных лоханок, моча по мочеточникам поступает в мочевой пузырь. Стенки мочеточников содержат гладкие мышцы. Перистальтические сокращения мышечной стенки, происходящие примерно 3 раза в минуту, продвигают мочу по направлению к пузырю. Мочеточники соединяются с основанием мочевого пузыря под углом, а моча поступает в пузырь толчками благодаря сокращению мочеточников. Косое положение мочеточников по отношению к мочевому пузырю обеспечивает перекрывание их отверстий между перистальтическими сокращениями. Это предупреждает поступление мочи в обратном направлении.

Мочевой пузырь — иннервированная мышечная сумка, чья функция состоит в накоплении мочи и выводе ее из организма во время акта мочеиспускания. Объем мочевого пузыря увеличивается по мере его заполнения. Перед появлением позыва к мочеиспусканию в пузыре взрослых накапливается 150–400 мл мочи. При накоплении 700 мл мочи позыв становится неотложным. Сфинктер, расположенный в месте соединения уретры с мочевым пузырем, предотвращает вытекание накопившейся мочи из пузыря. Во время мочеиспускания сфинктер расслабляется, мышца-детрузор в стенке мочевого пузыря сокращается, изгоняя его содержимое в уретру.

Уретра — трубка, через которую моча выделяется наружу. У женщин отверстие уретры расположено впереди от входа во влагалище, у мужчин — на верхушке пениса. Мужская уретра значительно длиннее женской.

Бактерии в мочевыводящих путях

В норме мочевыводящие пути от почек до последней трети уретры не содержат бактерий, поэтому моча в мочевом пузыре у здоровых людей стерильна. Бактерии, присутствующие на коже промежности и в фекалиях, могут попадать в уретру. Таким образом, они могут находиться в нижней трети уретры, не нанося ущерба здоровью. Нормальный очищающий эффект мочи, проходящей через уретру, и другие (иммунные и неиммунные) механизмы контролируют бактериальное загрязнение уретры. В норме моча стерильна или содержит очень мало бактерий, вымываемых из уретры во время мочеиспускания.

ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Пути инфицирования

Инфекция мочевыводящих путей (рис. 21.2) чаще всего является результатом проникновения в нее бактерий, в норме присутствующих в кишечнике или на коже. Бактерии кишечника содержатся в фекалиях. Они попадают с кожи промежности в уретру и затем в мочевой пузырь. Кожа промежности и сама по себе является источником бактерий, проникающих в мочевыводящие пути. Бактерии женских половых путей — менее частая причина инфицирования мочевого тракта.

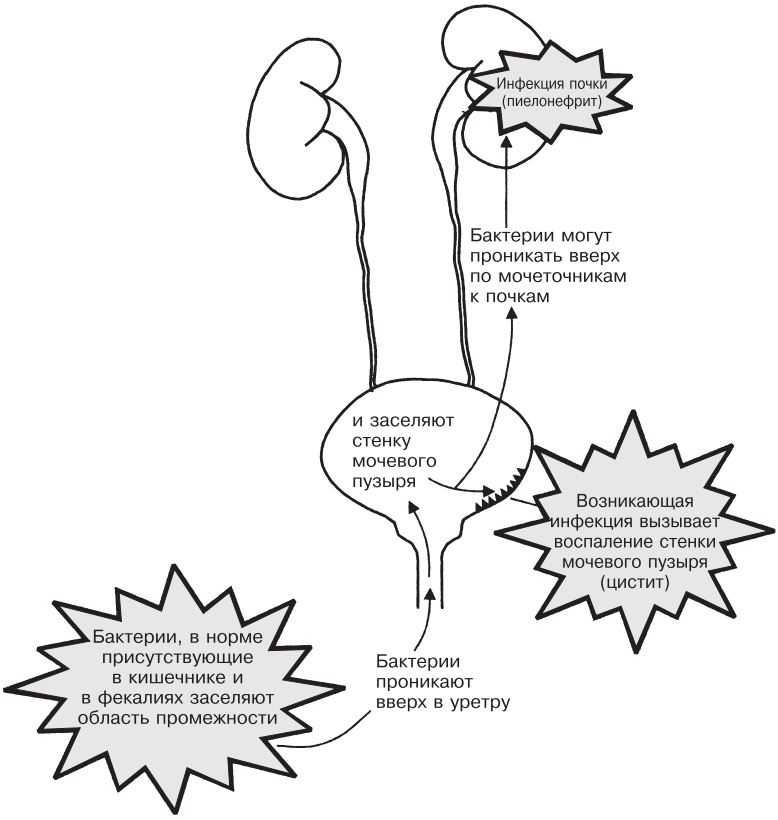

Инфекция почки (пиелонефрит)
Бактерии могут проникать вверх по мочеточникам к почкам
и заселяют стенку мочевого пузыря
Возникающая инфекция вызывает воспаление стенки мочевого пузыря (цистит)
Бактерии, в норме присутствующие в кишечнике и в фекалиях заселяют область промежности
Бактерии проникают вверх в уретру

Рис. 21.2. Восходящий путь инфекции мочевого тракта

Инфицирование с последующим воспалением мочевого пузыря называется циститом. Это наиболее частая форма инфекции мочевого тракта. У части людей инфекция распространяется далее восходящим путем, поражая почки. Воспаление почек (пиелонефрит), хотя и встречается реже, представляет большую опасность, чем цистит. Поражение почечной ткани может через определенный период времени снизить функцию почек. Хроническая инфекция может привести к почечной недостаточности. Пиелонефрит связан с повышенным риском проникновения бактерий в кровь и развитием септицемии.

Хотя чаще встречается восходящий путь инфекции, инфицирование мочевого тракта может происходить и гематогенно. В этих случаях бактерии, присутствующие в крови, вызывают

нисходящую инфекцию мочевого тракта, поражая вначале почки, а затем уже мочевыводящие пути.

Предрасполагающие факторы

Пол

Относительно короткая женская уретра рассматривается как одна из главных причин особой восприимчивости женщин к восходящей мочевой инфекции. Около трети всех женщин в возрасте до 65 лет [1] имеют такую инфекцию, в то время как у мужчин до 50 лет она встречается редко. Заболеваемость среди мужчин значительно возрастает после 50 лет, так что среди пожилых людей мочевая инфекция встречается одинаково часто у мужчин и у женщин. В детском возрасте девочки болеют чаще, чем мальчики.

Сексуальная активность

Сексуально активные женщины более подвержены инфекции мочевых путей, чем сексуально неактивные.

Беременность

Изменения в мочевом тракте в ранние сроки беременности повышают риск мочевой инфекции, распространяющейся восходящим путем, что вызывает пиелонефрит. Поэтому все беременные женщины обследуются на наличие инфекции мочевыводящих путей, по крайней мере, однократно в первую половину беременности.

Застой мочи

Одним из главных физиологических процессов, который предупреждает инфицирование мочевого тракта, является очищающий эффект стерильной мочи из мочевого пузыря, проходящей через уретру при мочеиспускании. Любое заболевание, затрудняющее отток мочи из заполненного мочевого пузыря, повышает риск инфицирования. Закупорка мочевыводящих путей камнями или опухолью, заболевания предстательной железы могут вызвать нарушение оттока мочи, внося вклад в повышение частоты мочевых инфекций у пожилых мужчин по сравнению с молодыми.

Иммунодефицит

Снижение функции иммунной системы уменьшает защиту против бактериальной инфекции мочевого тракта. Это объясняет учащение случаев мочевой инфекции среди больных СПИДом и лиц, получающих иммунодепрессивные препараты (например, после трансплантации).

Сахарный диабет

Больные диабетом более подвержены инфекции, чем здоровые люди. Инфекция мочевого тракта является осложнением длительно текущего диабета.

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс

Анатомия нормального мочевого тракта предупреждает заброс мочи из мочевого пузыря в мочеточники. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс — патологическое состояние, при котором заброс инфицированной мочи из мочевого пузыря в мочеточники предрасполагает к проникновению инфекции в почки с развитием пиелонефрита. Это особая педиатрическая проблема и наиболее частая причина пиелонефрита в детском возрасте. Другие врожденные аномалии мочевого тракта являются причиной инфекции у младенцев и маленьких детей. Если эти состояния не выявляются и не лечатся, впоследствии они могут привести к развитию почечной недостаточности. Поэтому в детском возрасте при любой инфекции мочевых путей требуется интенсивное урологическое обследование.

Госпитализация

Заболевания, которые вызывают необходимость пребывания в стационаре, часто связаны с временным снижением иммунитета. Более того, стационар — одно из тех мест, где велик риск контакта с патогенными микроорганизмами. Поэтому неудивительно, что многие пациенты инфицируются в результате госпитализации. Около половины пациентов в больнице, страдающих инфекцией, приобретают ее после поступления в стационар. Основная локализация больничной инфекции — мочевой тракт. Около 40% больничных инфекций — инфекции мочевыводя-

щих путей [2]. Высок риск инфицирования у тех, кому требуется катетеризация мочевого пузыря или цистоскопия (эндоскопическое исследование мочевых путей). Урологические операции также связаны с повышенным риском мочевой инфекции. Все пациенты, которые нуждаются в долговременной катетеризации (более месяца), независимо от того, находятся они в стационаре или нет, приобретают инфекцию мочевого тракта, хотя она не всегда сопровождается бактериурией.

Признаки и симптомы

Инфекция нижнего отдела мочевыводящих путей (цистит)

Основные симптомы цистита следующие:

- частые позывы к мочеиспусканию, даже при отсутствии большого количества мочи в мочевом пузыре;
- жгучая боль в процессе и сразу после мочеиспускания;
- иногда лихорадка.

Инфекция верхнего отдела мочевого тракта (пиелонефрит)

Пациенты с инфекцией верхнего отдела мочевого тракта обычно чувствуют себя значительно хуже, чем при неосложненном цистите. Основные симптомы включают:

- лихорадку и озноб;
- общее недомогание с тошнотой и рвотой;
- почечную боль (боль в пояснице);
- возможны симптомы инфекции нижнего отдела мочевого тракта.

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МОЧИ

Получение образца мочи для микроскопического исследования. Требуется чистая средняя порция мочи (табл. 21.1). Важно, чтобы образец был получен до начала лечения антибиотиками, так как они быстро снижают количество бактерий, что может привести к искажению результата анализа. Если больной уже принимает антибиотики, это необходимо указать в направлении.

Продолжение на след. стр.

Продолжение

Получение образца мочи для посева. Когда-то широко распространенная практика взятия мочи для микробиологических исследований путем катетеризации была оставлена, так как было обнаружено, что процесс катетеризации сам по себе связан с риском инфицирования. Однако этот способ применяется у пациентов с постоянным катетером. Любые бактерии, присутствующие в моче, будут быстро размножаться, оставаясь в дренажной сумке катетера. Поэтому мочу не следует брать из дренажной сумки, это приведет к неправильной оценке содержания бактерий в мочевом пузыре. Мочу следует собирать из изолированного рукава дренажной трубки, с помощью шприца и иглы, соблюдая асептику. Асептика важна по следующим причинам:

- это снижает риск инфицирования пациента с катетером;
- это снижает риск перекрестного инфицирования персонала и других пациентов;
- это снижает риск загрязнения образца мочи бактериями из окружающей среды.

Емкость для сбора мочи. Моча должна быть собрана в стерильную посуду. Полностью заполнять емкость необязательно. Достаточно 5–10 мл.

Транспортировка в лабораторию. Моча является хорошей средой для роста бактерий. Любые бактерии, находящиеся в моче в момент ее сбора, будут продолжать размножаться в лабораторной посуде, что даст ложноположительный результат. Поэтому важно, чтобы моча была исследована не позднее, чем через несколько часов после ее сбора. Время взятия образца следует отметить в направлении. Если отправка в лабораторию задерживается, мочу следует хранить в специальном холодильнике, так как низкая температура замедляет рост бактерий. Создан специальный метод, который позволяет провести посев мочи непосредственно после ее сбора. Пластинку, покрытую питательной средой, погружают в образец мочи, высушивают и отправляют в лабораторию.

В лаборатории. Как любой образец, предназначенный для микробиологического исследования, мочу необходимо:

- осмотреть макроскопически;
- исследовать под микроскопом;
- произвести посев на питательную среду, чтобы определить присутствие бактерий.

Продолжение на след. стр.

Продолжение

При обнаружении патогенных бактерий провести определение их чувствительности или устойчивости к ряду антибиотиков.

Макроскопический осмотр. Нормальная моча — прозрачная соломенно-желтая или желтая жидкость. Хотя по внешнему виду мочи невозможно поставить диагноз, наличие мочевой инфекции можно предположить. Как и другие бактериальные инфекции, инфекция мочевых путей связана с привлечением лейкоцитов для борьбы с бактериями. Мертвые и погибающие клетки, выделяющиеся из участка, пораженного инфекцией, в составе воспалительного экссудата, называются гноем. Гной в моче (пиурия) делает мочу мутной. Однако отсутствие мути не гарантирует отсутствия инфекции, а мутная моча необязательно означает инфицирование, так как имеются и другие причины помутнения мочи. Инфицирование некоторыми бактериями может придавать моче неприятный запах.

Микроскопическое исследование. Определенный объем мочи исследуют под микроскопом, главным образом для обнаружения в ней лейкоцитов и эритроцитов. В норме моча содержит немного лейкоцитов и эритроцитов, но значительное увеличение количества лейкоцитов является подтверждением инфекционного процесса (см. выше). Однако большое количество лейкоцитов может быть в моче и при отсутствии бактерий. И наоборот, у некоторых пациентов с инфекцией мочевых путей нет большого количества лейкоцитов в моче. Инфекция иногда связана с увеличением количества эритроцитов (гематурия), но существуют и другие причины увеличения количества эритроцитов (большей частью, заболевания почек) [4]. В моче могут быть видны эпителиальные клетки, слущивающиеся с поверхности нижних отделов мочевыводящих путей. Эпителиальные клетки, слущивающиеся с поверхности женских половых путей, иногда обнаруживаемые в моче, не имеют патологического значения и скорее свидетельствуют о том, что моча была собрана неправильно и поэтому может содержать бактерии из женского полового тракта. Если бактерии присутствуют в моче в большом количестве, они могут быть видны при микроскопическом исследовании*.

Посев. Гарантированное подтверждение наличия или отсутствия бактерий и их идентификация возможны только в культуре мочи. Культура в данном контексте означает совокупность жизнеспособных бактерий, полученных из мочи. Определенный объем мочи

Продолжение на след. стр.

* Эти исследования входят в перечень общего анализа мочи, выполняемого в клинико-диагностических лабораториях. — *В. Э.*

Продолжение

помещают на плотную культуральную среду в чашку Петри. Культуральная среда содержит все компоненты, необходимые для роста бактерий. Затем чашку Петри закрывают и помещают в термостат при температуре +37 °С (оптимальная температура для роста бактерий) и оставляют на 24 ч. Рост любых бактерий проявляется в виде образования колоний на поверхности плотной среды. Каждая колония содержит тысячи бактерий, произошедших от единственной клетки, находившейся в моче. Число колоний прямо отражает число микробных клеток в образце. Если моча была стерильна, колоний может не быть (культуральная среда остается неизмененной).

Как было сказано раньше, моча в норме может содержать небольшое количество бактерий, происходящих из нижней трети уретры, так что только присутствия бактерий (бактериурии) недостаточно для диагноза инфекции мочевыводящих путей. Термин «значительная бактериурия» впервые применили в 1956 г. Касс (Kass) и Финленд (Finland) для диагностики инфекции мочевого тракта [5]. Они определили, что с некоторыми оговорками количество бактерий, превышающее 10^5 (100 000) в 1 мл мочи, позволяет поставить диагноз инфекции мочевого тракта. Хотя позднее было показано, что симптомы инфекции мочевых путей могут появляться при количестве бактерий меньше 10^3/мл и что у некоторых пациентов симптомы отсутствуют при количестве бактерий больше 10^5/мл, показатель Касса до сих пор широко применяется, и количество бактерий больше 10^5/мл остается критерием для диагностики инфекции мочевых путей. Подсчитывая количество колоний, выросших при посеве известного объема мочи, можно определить начальную концентрацию бактерий в образце мочи.

Каждая колония — результат деления единственной клетки, так что колонии являются чистыми (содержат только один вид бактерий). Макроскопический вид колоний специфичен для каждого вида бактерий, но для их полной идентификации необходимы дальнейшие исследования.

Хотя известно, что инфекцию мочевых путей вызывает несколько типов бактерий, наиболее часто возбудителем является *E. coli* (табл. 21.2) Случаи смешанной инфекции встречаются редко, за исключением пациентов с постоянным катетером. Поэтому обнаружение многих видов бактерий, из которых ни один не доминирует, означает скорее всего, что моча была загрязнена бактериями из

Продолжение на след. стр.

Продолжение

нижней трети уретры или из аногенитальной области. Другими словами, образец был неправильно собран. Чистый рост (рост одного вида бактерий) с количеством бактерий больше 10^5/мл мочи позволяет поставить диагноз инфекции мочевых путей.

Чувствительность. Результаты этого анализа сообщают о том, какие антибиотики следует назначить в случае конкретной бактериальной инфекции. Разумеется, этот тест не проводят, если результаты посева мочи были отрицательны или выявлено незначительное количество бактерий. Целью этого анализа является определение чувствительности или устойчивости микроорганизма, вызвавшего инфекцию, к ряду антибиотиков. Бактерии резистентны к антибиотику, если он не вызывает их гибели в культуре. При назначении пациенту такой антибиотик будет неэффективным. И наоборот, бактерии, чувствительные к данному антибиотику, погибнут в организме больного при его назначении.

Этот тест проводят, пересевая колонии бактерий на культуральные среды, содержащие ряд антибиотиков. После инкубации среды осматривают. Если бактерии устойчивы к проверяемому антибиотику, рост колоний сохраняется и культуральная среда выглядит так, как будто антибиотик в нее не был добавлен. Если бактерии чувствительны к проверяемому антибиотику, тогда рост бактериальных колоний отсутствует, а культуральная среда выглядит так, как будто в нее не добавляли микроорганизмы.

Так как тест на чувствительность требует дополнительного времени инкубации, существует неизбежная отсрочка (до 24 ч) выдачи заключения. Если имеется подтверждение инфекции мочевых путей, полученное при микроскопии, то есть имеется большое количество лейкоцитов и бактерий, некоторые лаборатории проводят тест на чувствительность к антибиотикам в образце мочи, не дожидаясь роста бактерий в культуре.

Интерпретация результатов:

- Чистый рост бактерий при их количестве, превышающем 10^5/мл, указывает на *инфекцию мочевых путей*. Увеличение количества лейкоцитов (больше 10 в мм^3) позволяет предположить наличие инфекции.
- Чистый рост и количество бактерий от 10^3 до 10^5 в 1 мл мочи указывает на то, что нельзя ни подтвердить, ни отвергнуть диагноз «инфекция мочевых путей». Повышенное количество лейкоцитов (больше 10 в 1 мм^3 мочи) подтверждает наличие

Продолжение на след. стр.

Продолжение

инфекции мочевых путей. Чем выше количество лейкоцитов, тем вероятнее наличие инфекции*.

- Смешанный рост бактерий указывает на *возможное загрязнение,* особенно при наличии эпителиальных клеток. Однако смешанный рост может маскировать инфекцию мочевого тракта, вызванную одним видом бактерий, находящихся в смешанной культуре, особенно если количество бактерий больше 10^5 в 1 мл мочи. Тщательно собранный повторный образец может прояснить ситуацию. Нормальное количество лейкоцитов указывает на то, что инфекция, скорее всего, отсутствует, тогда как большое количество лейкоцитов свидетельствует в пользу ее наличия.
- Стерильная моча или концентрация бактерий менее 10^3/мл указывает на отсутствие инфекции. Количество лейкоцитов меньше 10 в 1 мл мочи (при микроскопии) также указывает на отсутствие инфекции.

Анализы после лечения. Симптомы инфекции мочевого тракта могут исчезнуть в течение нескольких дней лечения антибиотиками, но необходимо лабораторное подтверждение полного излечения. Микробиологическое исследование мочи следует проводить через 1 нед. и через 4 нед. после завершения курса антибиотиков. Если бактерии, вызвавшие инфекцию, не будут определяться при посеве мочи, инфекцию можно считать излеченной.

Экспресс-анализ инфекции мочевых путей с помощью диагностических полосок. Промышленность выпускает приспособления для экспресс-анализа мочи с целью выявления инфекции. Эти тесты обсуждаются в гл. 24. Они, безусловно, удобны, но имеют ограничения. Количество ложноположительных результатов, полученных с их помощью, слишком высоко для того, что использовать экспресс-анализ для установления окончательного диагноза [6]. В любом случае без посева мочи невозможно определить вид бактерий и их чувствительность к антибиотикам. Все пробы мочи, показавшие положительный результат при экспресс-тестировании, должны быть обязательно подвергнуты дальнейшему исследованию (получение культуры и определение чувствительности к антибиотикам).

Есть, тем не менее, много сообщений о том, что отрицательные результаты, полученные с помощью этого метода, достоверны [6, 7]. Если точно следовать приложенной к диагностикуму инструкции, то отсутствие изменений цвета индикаторов является надежным

Окончание на след. стр.

* При получении результатов в указанном диапазоне «серой зоны» проводятся дополнительные исследования, в том числе провокационные пробы. — *В. Э.*

Окончание

подтверждением отсутствия инфекции мочевых путей. Многие авторитетные врачи согласны с тем, что нет необходимости проводить полное микробиологическое исследование мочи до тех пор, пока отсутствуют клинические и лабораторные признаки инфицирования мочевых путей.

Таблица 21.1. **Получение чистой средней порции мочи**

Цель — получить из мочевого пузыря пробу мочи, не загрязненную бактериями, которые могут присутствовать:

- на коже;
- на наружных половых органах;
- в перианальной области;
- в нижней трети уретры;
- в окружающей среде (на поверхностях вне посуды для сбора мочи).

Принцип: любые бактерии, присутствующие в уретре, вымываются первой порцией мочи при мочеиспускании. Эту порцию не собирают. Других потенциальных возможностей загрязнения избегают путем соблюдения некоторых правил асептической техники.

Протокол для женщин:

1. Тщательно вымыть руки с мылом и высушить.
2. Одной рукой раздвинуть половые губы.
3. Область вокруг отверстия уретры вымыть с мылом в направлении спереди назад и высушить.
4. Выпустить примерно 20 мл мочи в унитаз, а затем собрать часть оставшейся мочи в стерильный контейнер.
5. Немедленно закрыть контейнер пробкой, не касаясь краев контейнера или внутренней поверхности пробки.

Протокол для мужчин:

1. Тщательно вымыть руки с мылом и высушить.
2. Сдвинуть крайнюю плоть и вымыть область отверстия уретры с мылом.
3. Выпустить примерно 20 мл мочи в унитаз, а затем собрать часть оставшейся мочи в стерильный контейнер.
4. Немедленно закрыть контейнер пробкой, не касаясь краев контейнера или внутренней поверхности пробки.

Таблица 21.2. **Наиболее распространенные причины инфекции мочевого тракта**

Бактерии	В норме присутствуют	% случаев инфекции мочевого тракта, вызванных этим микроорганизмом	% больных, инфицированных в стационаре
E. coli	Желудочно-кишечный тракт: фекалии	75–80	50–60
S. epidermis	Кожа Наружные половые органы	5–10	< 5
S. saprophyticus	Желудочно-кишечный тракт: фекалии	5–10	< 5
Proteus, различные виды	Желудочно-кишечный тракт: фекалии Окружающая госпитальная среда	< 5	10–15
Klebsiella, различные виды	Желудочно-кишечный тракт: фекалии Наружные половые органы	< 5	10–15
P. aeruginosa	Желудочно-кишечный тракт: фекалии Окружающая госпитальная среда (редко)	< 5	5–10
Другие виды		< 5	5–10

История болезни 20

Хейли Смит, 24-летняя женщина со сроком беременности 16 недель. При последнем профилактическом осмотре ее попросили предоставить среднюю порцию мочи для микроскопического исследования, посева и определения чувствительности к антибиотикам.

Несколько дней спустя было получено лабораторное заключение, которое содержало следующие результаты:

лейкоциты	$< 5/мм^3$;
эритроциты	$< 5/мм^3$;
посев мочи	$< 10^3$ бактерий в 1 мл, смешанный рост.

1. Почему микробиологическое исследование мочи обычно назначают беременным женщинам?
2. Можно ли по этим результатам утверждать, что у Хейли имеется инфекция мочевых путей?

Обсуждение истории болезни

1. При беременности обычно происходят изменения в мочевом тракте, что отчасти связано с давлением растущей матки на почки и мочевыводящие пути. Матка удлиняется, расширяется и становится более изогнутой. Один из признаков этих изменений — относительный застой мочи (моча выделяется не так легко, как обычно, и появляется риск восходящей инфекции мочевых путей, что может привести к пиелонефриту). По некоторым оценкам, у 20–40% беременных женщин со значительной бактериурией на ранних сроках беременности, даже при отсутствии симптомов, позднее развивается пиелонефрит, если не было проведено лечение антибиотиками. Пиелонефрит — серьезная инфекция, которая может привести к почечной недостаточности. Дети матерей, страдающих пиелонефритом, могут родиться преждевременно или иметь недостаточную массу тела. Чтобы предупредить пиелонефрит, все беременные женщины обследуются на наличие инфекции мочевых путей. Так как значительная бактериурия может существовать бессимптомно, анализы должны проводиться не только у женщин, имеющих клинические признаки инфекции мочевых путей.
2. Несмотря на то что в моче Хейли были найдены бактерии, это не является подтверждением инфекции. Количество бактерий незначительно, происходит смешанный рост многих видов бактерий, что заставляет предположить попадание в представленный образец мочи микроорганизмов, находящихся в норме в нижней трети уретры или в области промежности. Количество лейкоцитов у пациентки не увеличено, что также подтверждает отсутствие инфекции.

Цитируемая литература

1. Neu H. (1992) Urinary tract infections. *Amer. J. Med.* **92** (suppl. 4A): 63–9.
2. Kalsi J., Arya M. & Wilson P. (2003) Hospital-acquired urinary tract infection. *Int. J. Clin. Prac.* **57**: 388–391.
3. Tambayah P. & Maki D. (2000) Catheter-associated urinary tract infection is rarely symptomatic — a prospective syudy of 1497 catheterized patients. *Arch. Intern. Med.* **160**: 678–682.
4. Cohen R. & Brown R. (2003) Clinical practice. Microscopic haematuria. *New Engl. J. Med.* **348**: 2330–2338.
5. Kass E.H. & Finland M. (1956) Asymptomatic infection of the urinary tract. *Trans. Assoc. Am. Physicians* **69**: 56–64.
6. Patel H., Livsey S., Swann R. *et al.* (2005) Can urine dipstick testing for urinary tract infection reduce laboratory workload? *J. Clin. Pathol.* **58**: 951–954.
7. Whiting P., Westwood M., Watt I. *et al.* (2005) Rapid tests and urine sampling techniques for the diagnosis of urinary tract infection (UTI) in children under 5 years: a systematic review. *BMC Pediatr.* **5**: 4–17.

Дополнительная литература

Foxman B. (2002) Urinary tract infections: incidence morbidity and economic costs. *Am. J. Med.* **113**(1) Suppl 1A: 5S–13S.

Gould D. & Brooker C. (2000) *Applied Microbiology for Nurses*. Basingstoke: Palgrave Macmillan.

Loanne V. (2005) Obtaining urine for culture from non-potty trained children. *Paediatr. Nurs.* **17**(9): 39–42.

Marklew A. (2004) Urinary catheter care in the intensive care unit. *Nurs. Crit. Care* **9**(1): 21–27.

Saint S. & Upsky B. (1999) Preventing catheter-related bacteriuria. *Arch. Int. Med.* **159**: 800–8.

Миронова И. И., Романова Л. А. Атлас осадков мочи. — Тверь: Триада. — 2007. — 200 с.

Winn W. (1993) Diagnosis of urine tract infection — a modern Procrustean bed. *Amer. J. Clin. Patol.* **99**: 117–19.

Глава 22. **Посев (культура) крови**

Из двух глав, посвященных работе микробиологической клинической лаборатории, в этой главе внимание сосредоточено на посеве (культуре) крови, который используют, чтобы подтвердить или исключить наличие в крови бактерий (бактериемия или фунгемия). Посев крови полезен в трех клинических случаях. Во-первых, когда у пациента подозревают сепсис (системные заболевания, вызываемые бактериями или, значительно реже, грибами). Во-вторых, для диагностики некоторых болезней, при которых инфекция распространяется с током крови. Эти болезни включают эндокардит (инфекцию клапанов сердца), остеомиелит (инфекцию костей) и инфекционный артрит (инфекцию суставов). Положительный посев крови дает основание для диагностики этих состояний. Третья группа пациентов, которым назначают посев крови, — лица с лихорадкой неясного генеза. Она обычно определяется как повышение температуры тела в течение более 10 дней без видимой причины. Клиническое обследование пациентов с лихорадкой неясного генеза обычно включает посев крови для определения возбудителя.

НОРМАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Кровь в норме стерильна (не содержит бактерий или каких-либо других микроорганизмов), однако повседневная жизнь связана с риском контакта циркулирующей крови с бактериями, и время от времени может возникать преходящая бактериемия. Например, бактерии, в норме находящиеся в полости рта, попадают в кровоток во время стоматологических манипуляций и транзиторная бактериемия всегда сопровождает стоматологические операции. Было показано, что даже при энергичном жевании облегчается транзиторное поступление в кровоток бактерий, колонизирующих

обычно ротовую полость. Порез кожи облегчает доступ в кровоток бактериям из окружающей среды и тем, которые в норме заселяют кожу. Небольшие количества бактерий могут попадать в кровь из имеющихся очагов инфекции (мочевой тракт, респираторный тракт, инфицированные раны). Несмотря на асептическую технику, многие хирургические процедуры сопровождаются попаданием в кровь небольших количеств бактерий из мест, где они обычно представлены в изобилии (кожа, кишечник). Врожденный и приобретенный иммунитет поддерживает стерильность крови и предупреждает переход транзиторной бактериемии, которая неизбежно случается время от времени, в клинически значимую бактериемию, иногда рассматриваемую как инфицирование кровотока.

Реакции врожденного иммунитета, которые происходят в крови

Врожденный иммунитет — сумма защитных механизмов против инфекции, с которыми мы рождаемся. Например, одна из главных функций кожи — быть физиологическим барьером для вторгающихся микроорганизмов. В этом смысле кожа является частью врожденной иммунной защиты. Наиболее важную ее часть представляют нейтрофилы (фагоцитирующие лейкоциты). Эти клетки поглощают вторгающиеся бактерии путем фагоцитоза. Ферменты и высокоактивные свободные радикалы, образующиеся внутри нейтрофилов, убивают фагоцитированную бактерию. Процесс фагоцитоза значительно облегчается белками комплемента, которые также вносят значительный вклад в функционирование системы врожденного иммунитета. Продукция этих белков крови активируется некоторыми видами бактерий. Один из белков комплемента, C3b, связывается с бактерией. Бактерия, которая покрыта такими белками, фагоцитируется нейтрофилами значительно быстрее. Другие белки комплемента (C6, C7, C8, C9) убивают или повреждают некоторые виды бактерий, непосредственно встраиваясь в бактериальную мембрану, а некоторые (C5) действуют, привлекая нейтрофилы к бактериям и облегчая, таким образом, фагоцитоз.

Реакции приобретенного иммунитета, которые происходят в крови

Приобретенный иммунитет специфичен и может возникать только после первичной инфекции; мы не рождаемся с такой

формой иммунной защиты. Приобретенный иммунитет против бактерий, проникших в кровь, зависит от лимфоцитов. Проникновение бактерий вызывает продукцию специфических антител (иммуноглобулинов) В-лимфоцитами. Антитела связываются с бактериями, которые вызвали их образование. Это связывание бактерий имеет два последствия: облегчает их фагоцитоз нейтрофилами, а в некоторых случаях является необходимым для их уничтожения с помощью комплемента. Многие бактерии образуют химические токсины. Специфические антитела связывают эти токсины, эффективно нейтрализуя их. Антитела активируют продукцию защитных белков комплемента способом, отличающимся от его активации бактериями.

Таким образом, благодаря сложному синергизму действия врожденного и приобретенного иммунитета бактерии, присутствующие в крови, разрушаются, и кровь остается стерильной.

БАКТЕРИЕМИЯ И ФУНГЕМИЯ

Предрасполагающие факторы

Если бактерии или грибы попадают в кровь, а нормальные защитные ресурсы организма исчерпаны, бактерии размножаются, вызывая инфекцию. Инфицированию крови способствуют:

- ослабление защитных сил организма;
- существующий очаг инфекции;
- вирулентность микроорганизма;
- инвазивные больничные процедуры, которые облегчают попадание бактерий в кровь.

Ослабление защитных сил организма

Любые состояния, связанные с ослаблением иммунной защиты, предрасполагают к развитию септицемии. Тяжелая иммунодепрессия, связанная, например, со СПИДом или применением иммунодепрессивных и цитотоксических препаратов (когда происходит заметное снижение образования лейкоцитов в костном мозге), способствует инфекции бактериями с низкой вирулентностью, которые не вызывают проблем у здоровых лиц. Фактически любое тяжелое ослабляющее организм заболевание (рак, почечная недостаточность, сердечная недостаточность) или массивная травма, включая хирургические операции, связаны со

снижением нормального иммунного ответа на инфекцию. Недоношенные дети имеют неразвитую иммунную систему и особенно подвержены инфекции в первые месяцы жизни. Ответ на инфекцию также менее эффективен у лиц пожилого возраста. Наконец, больные диабетом более подвержены риску распространения бактериальных инфекций в крови.

Существующие очаги инфекции

В большинстве случаев бактериемии в организме имеются очаги инфекции. Бактерии из первичных очагов попадают в кровь. Если микроорганизм не чувствителен к бактерицидному действию крови или число бактерий слишком велико, они размножаются в крови, что приводит к септицемии. Наиболее часто очаги инфекции у пациентов с септицемией находятся в нижних отделах дыхательной системы и в мочевом тракте, но бактерии могут проникнуть в кровь из любого другого очага инфекции и, если условия подходящие, размножаться внутри кровеносного русла.

Вирулентность микроорганизма

Уязвимость бактерий разных видов различна: например, грамположительные бактерии в целом устойчивы к бактерицидному действию антител и комплемента, хотя и подвергаются фагоцитозу. Эта вариабельность означает, что инфицирование некоторыми видами бактерий приведет к септицемии с большей вероятностью, чем другими, менее вирулентными. Но если имеется очаг инфекции, а защитные силы пациента истощены, любые виды бактерий, независимо от их вирулентности, могут вызвать сепсис. Действительно, хотя только некоторые виды бактерий вызывают септицемию в большинстве случаев, все виды патогенных бактерий и даже некоторые непатогенные могут стать возбудителями, если присутствуют в достаточно больших количествах и если иммунитет больного значительно снижен.

Больничные процедуры, которые облегчают попадание бактерий в кровь

Около 60% пациентов с септицемией приобретают ее, находясь в больнице [1]. Больные с наибольшим риском госпитальной септицемии — это те, кто подвергается хирургическим процеду-

рам, внутривенной и мочевой катетеризации, цистоскопии и другим инвазивным вмешательствам. Инфицированный внутривенный катетер является очагом инфекции у 20% больных, страдающих септицемией, приобретенной в больнице. Большинство больных, у которых очаг инфекции находится в мочевом тракте, подвергались катетеризации или цистоскопии. Операции на областях, которые в норме обильно загрязнены бактериями (ротовая полость, толстая кишка, область гениталий), несут высокий риск послеоперационной бактериемии.

Бактерии-возбудители

Обычно бактериемию вызывают бактерии одного вида, но примерно в 8% случаев в крови обнаруживают более одного вида бактерий [2]. Все патогенные бактерии и, реже, некоторые обычно непатогенные могут быть причиной септицемии, однако имеется несколько видов, которые встречаются в таких случаях чаще всего.

Два вида наиболее часто встречающихся возбудителей бактериемии — это грамположительные бактерии *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) и грамотрицательная *Escherichia coli* (*E. coli*) [2, 3]. На каждый из них приходится по 10–15% от всех случаев бактериемии, то есть это приблизительно $^{1}/_{3}$ больных с бактериемией.

S. aureus — грамположительный кокк, обычно присутствующий в носовой полости у 20–30% и на коже у 5–10% здоровых людей. Однако он может вызывать инфекционные заболевания кожи, такие как фурункулы и карбункулы. *S. aureus* часто является причиной хирургической и раневой инфекций; он идентифицируется как возбудитель более чем в 80% случаев остеомиелита и септического артрита. Чаще всего бактериемия, вызванная *S. aureus*, начинается с инфицирования ран или внутривенных катетеров. Примерно в 40% случаев виновником становятся штаммы *S. aureus*, устойчивые к метициллину и родственным ему антибиотикам [4] — MRSA.

E. coli — это компонент нормальной бактериальной флоры человека, и многие случаи бактериемии, ассоциируемые с этим возбудителем, происходят в результате травмы или болезни абдоминальной области и поступления бактерий из желудочно-кишечного тракта в кровь. В частности, операции на органах пищеварения повышают риск развития бактериемии вследствие

инвазии *E. coli*. Поскольку *E. coli* вызывает также многие заболевания мочеполового тракта, источником соответствующей бактериемии в ряде случаев являются мочевые пути, особенно их верхние отделы.

Основной причиной остальных $^{2}/_{3}$ случаев бактериемии являются более 300 видов бактерий. Большинство из них встречаются редко, но на перечисленные ниже, более распространенные, виды приходится еще $^{1}/_{3}$ случаев бактериемии. Это *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus epidermis, Pseudomonas aeruginosa, Neisseria meningitides*, разные виды энтерококков, клебсиелл, протеуса.

Streptococcus pneumonia — это грамположительные кокки, которые могут колонизировать носовую и ротовую полости здоровых людей, но в то же время являются наиболее распространенными бактериальными возбудителями инфекции нижних дыхательных путей — пневмонии. В 2–5% случаев этот вид бактерий становится причиной развития бактериемии, чаще в результате их попадания в кровь из дыхательных путей у пациентов с пневмококковой пневмонией.

Staphylococcus epidermis — наиболее важный вид из группы стафилококковых бактерий, которых называют коагулазонегативными стафилококками. Как и все другие виды этой группы, *S. epidermis* в изобилии присутствует на коже и в носовой полости здоровых людей, что и объясняет частую контаминацию крови этим микроорганизмом. Чаще всего этот стафилококк вызывает бактериемию у иммунокомпрометированных больных, которые подверглись инвазивным процедурам (например, внутривенной катетеризации). Эта разновидность бактериемии всегда носит нозокомиальный (госпитальный) характер.

Pseudomonas aeruginosa — грамотрицательная бацилла. Это обычный компонент окружающей среды, который быстро размножается на влажной поверхности и может загрязнять воздух, различные поверхности и оборудование больниц. В большинстве случаев бактериемия связана с инфицированием мочевых или венозных катетеров, так что это обычно нозокомиальная инфекция.

Энтерококки — грамположительные кокки (сферической формы), обычно населяющие желудочно-кишечный тракт. В клиническом отношении наиболее значимыми видами являются *Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis*, которые могут вызывать абдоминальные инфекции (например, перитонит) и ин-

фекции мочевыделительного тракта. Попадание такой инфекции в кровь может происходить у очень истощенных пациентов.

Klebsiella spp. и *Proteus spp.* Как правило, это возбудители инфекций мочевых путей и значительно реже — нижних дыхательных путей (пневмонии). Бактериемия развивается обычно как результат инфицирования мочеполового тракта или ран.

Neisseria meningitidis — грамотрицательные диплококки, колонизирующие носоглотку без какого-либо вреда примерно у $^{1}/_{5}$ популяции. Тем не менее это наиболее частый возбудитель бактериального менингита (инфекция ЦНС). В случае менингококкового менингита возбудитель попадает из носоглотки через кровь в мозговые оболочки и, следовательно, может быть изолирован из крови. Это инфекция организованных коллективов, особенно детских и молодежных.

Грибы-возбудители

Грибы менее чем в 2% случаев являются возбудителями инфекций крови [3]. Почти всегда в этих случаях у больных имеет место тяжелый иммунодефицит. Чаще всего причиной развития фунгемии становится *Candida albicans*, присутствующий в небольших количествах на коже здорового человека. Этот грибок вызывает также кандидозы кожи, ногтей и влагалища.

ПОСЛЕДСТВИЯ БАКТЕРИЕМИИ

Симптоматические и потенциально жизнеугрожающие последствия бактериемии и фунгемии возникают по большей части не из-за инвазии как таковой, а благодаря дезорганизации нормального физиологического ответа на инфекцию, который вкратце описан выше. Как это происходит, известно пока лишь в общих чертах и в последнее время интенсивно изучается [5, 6]. Клинически это проявляется сепсисом, который быстро прогрессирует до тяжелой стадии, септического шока и смерти. Для понимания клинического значения бактериемии необходимо ориентироваться в таких понятиях, как:

- синдром системного воспалительного ответа (SIRS);
- сепсис;
- тяжелый сепсис;
- шок.

Синдром системного воспалительного ответа (SIRS)

Воспаление — нормальная защитная реакция на повреждение, которая обеспечивает ограничение и разрешение патологического процесса (излечение). У здорового человека воспалительный ответ ограничивается местом повреждения и тонко регулируется при помощи выработки противовоспалительных компонентов. Синдром системного воспалительного ответа (SIRS) — это патологический воспалительный ответ, который происходит в органах и тканях, удаленных от места повреждения. Таким образом, это неадекватное и пагубное для организма состояние. SIRS может быть вызван любым серьезным нарушением здоровья: тяжелой травмой или массивным хирургическим вмешательством; родами; такими болезнями, как острый панкреатит, которые ассоциируются с обширными повреждениями тканей; инфекциями. Диагноз SIRS ставят, если у пациента обнаруживают, по крайней мере, два из приведенных ниже патологических симптомов системного воспаления:

высокая или низкая температура	> 38 °C или < 36 °C;
тахикардия	ЧСС > 90 уд. в 1 мин;
гипервентиляция	частота дыхания > 20 в 1 мин или $PCO_2 > 4{,}2$ кПА;
повышенное или сниженное количество лейкоцитов в крови	$> 12 \times 10^9$/л или $< 4{,}0 \times 10^9$/л.

Сепсис

Сепсис определяют как инфекцию при SIRS. Таким образом, обнаружение бактериемии у больного с двумя или более признаками SIRS означает наличие сепсиса. Поскольку бактериемия — это системная инфекция, при которой кровь становится источником формирования системного воспалительного ответа, она обычно сопровождается сепсисом. Однако наличия бактериемии недостаточно для подтверждения диагноза сепсиса. Теперь уже ясно, что инфекция, откуда бы она ни исходила, может привести к развитию SIRS, так что диагноз SIRS может быть поставлен, даже если кровь пока стерильна, но где-то в организме имеется инфекция, ассоциирующаяся с системным воспалением. Термин «септицемия» (бактериальная инфекция крови) часто используется как синоним сепсиса, но так как сепсис может раз-

виться и в отсутствие инфекции крови, эти понятия нельзя считать синонимичными. Из-за этой путаницы эксперты не рекомендуют пользоваться термином «спетицемия».

Тяжелый сепсис

Нарушенный ответ на инфицирование в виде сепсиса ассоциируется с высвобождением в организме-хозяине биологически активных химических веществ (цитокинов) в кровь из множества клеток, участвующих в иммунных реакциях. Неконтролируемые провоспалительные цитокины вызывают повреждение эндотелиальных клеток микрососудистого русла, вызывая просачивание жидкости из капилляров в интерстициальное простанство, гиповолемию и снижение артериального давления (гипотензию). Избыточное воспаление и повреждение эндотелия активируют каскад свертывания крови и тромбоциты и, соответственно, развитие прокоагулянтного состояния, при котором внутри капилляров начинают формироваться микротромбы (маленькие кровяные сгустки). Нарушенный свертывающий каскад наряду со сниженным артериальным давлением, микротромбозом и повреждением эндотелия сочетаются с замедлением кровотока в микрососудах. Это приводит к дефициту кислорода в тканях, который жизненно необходим клеткам, и прогрессированию ишемического повреждения тканей, вплоть до органной дисфункции. Именно органную дисфункцию и называют тяжелым сепсисом.

Прогрессирование до состояния тяжелого сепсиса непредсказуемо и происходит примерно в $^{1}/_{3}$ случаев сепсиса, но может быть предотвращено при раннем распознавании и незамедлительной антибиотикотерапии. Тяжелый сепсис — это сепсис с очевидной органной дисфункцией, гипотензией или ограниченной перфузией тканей. Повреждение микрососудов может распространяться на несколько или даже на все органные системы.

Септический шок

Наиболее тяжелое проявление сепсиса — это септический шок, характеризующийся острым нарушением циркуляции крови и персистирующей гипотензией (систолическое АД < 90 мм рт. ст.), несмотря на адекватное восполнение жидкости. Снижение перфузии тканей может приводить к развитию мультиорганной недостаточности и смерти.

Сепсис, тяжелый сепсис и септический шок — это не отдельные состояния, а, скорее, ступени непрерывного утяжеления процесса, называемого патологическим системным ответом на бактериальную инфекцию. У пациентов с бактериемией или фунгемией может обнаруживаться любая из этих стадий. Тяжесть состояния находит отражение в показателе смертности: при сепсисе он составляет 25%, тяжелом сепсисе — 40%, септическом шоке — 60% [7]. Сепсис остается наиболее частой причиной летального исхода среди пациентов отделений интенсивной терапии.

Сводка общих симптомов бактериемии

Инфекции, вызываемые бактериями разных видов, могут иметь разные проявления. Но существуют и общие симптомы:

- лихорадка (температура > 38 °C);
- дрожь (озноб);
- тахикардия (ЧСС > 95 уд. в 1 мин);
- увеличенная частота дыхании;
- измененное сознание (спутанность, помрачение);
- гипотензия (пониженное АД).

Объективные признаки и симптомы, ассоциирующиеся с органной дисфункцией, включают:

- желтуху (вовлечение печени);
- склонность к кровотечениям — геморрагии (дефекты системы свертывания);
- снижение диуреза (вовлечение почек);
- цианоз — уменьшение PO_2 (вовлечение дыхательной системы).

ПРИНЦИПЫ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ КРОВИ

Главная цель лаборатории — определить, содержит ли кровь пациента бактерии. Подтвердить или исключить бактериемию простым просмотром пробы крови под микроскопом невозможно, так как в ней нет достаточного количества бактерий. Вместо этого можно

Продолжение на след. стр.

Продолжение

размножить бактерии в жидкой питательной среде, которая содержит все компоненты, необходимые для их роста. Культуральная среда, в которую внесен образец крови, инкубируется при температуре +37 °С, оптимальной для роста микроорганизмов, до момента, когда рост становится видимым. Обычно это занимает 6–18 ч, но может длиться несколько дней в случае медленно растущих видов. На практике, если нет очевидного роста бактерий через три дня инкубации, считается маловероятным, что культура, а значит, и образец крови, добавленный в культуральную среду, содержит бактерии. Однако за культурой продолжают наблюдать, так как в ней могут присутствовать медленно растущие виды.

Как только обнаруживают видимый рост бактерий, культура, обогащенная бактериями, окрашивается и исследуется под микроскопом. Это является первым шагом в идентификации вида микроорганизмов, присутствующих в крови (грамположительные или грамотрицательные кокки, палочки и т. д.). Более точная идентификация требует посева жидкой культуры на плотную среду в чашке Петри. При этом можно видеть рост колоний бактерий, каждая из которых является продуктом размножения одной бактериальной клетки. Образец из одной колонии затем проводится через ряд химических тестов, которые позволяют окончательно определить вид микроорганизма.

Выделив и идентифицировав вид бактерий, присутствующих в культуре, необходимо определить их чувствительность к антибиотикам. Это нужно для того, чтобы выяснить, какой из них будет наиболее эффективным против имеющегося микроорганизма.

Бактериемия и фунгемия — потенциально угрожающие жизни состояния, которые требуют немедленной антибиотикотерапии. Поэтому лечение начинают, не дожидаясь ответа из лаборатории, учитывая клиническую картину заболевания. Однако когда лабораторное заключение получено, особенно результаты проверки чувствительности (обычно через 3 дня), антибиотик может быть заменен, если это необходимо.

Взятие образца крови. Цель — поместить образец крови пациента в бутылку с культуральной средой так, чтобы избежать *любого* бактериального загрязнения (из окружающей среды, с рук персонала или с кожи больного).

Время взятия пробы. Кровь для посева нужно взять до начала лечения антибиотиками, так как они могут отсрочить или предотвратить рост бактерий, что вызовет ложноотрицательный результат. У больных с перемежающейся лихорадкой кровь следует брать,

Продолжение на след. стр.

Продолжение

когда температура повышается или сразу после прохождения пика температуры, если это возможно. В это время количество бактерий в крови максимально. Многие лаборатории рекомендуют брать второй образец крови не позднее, чем через 1 ч после первого, чтобы повысить шансы обнаружения бактерий и различить истинную бактериемию (бактерии будут присутствовать в обоих образцах) от бактериального загрязнения.

Посуда для культивирования крови. Кровь следует собирать в специальные бутылки с культуральной средой. Имеется несколько их разновидностей, выпускаемых промышленностью. Все они содержат жидкую смесь питательных веществ, необходимых для роста бактерий. Большинство лабораторий предоставляет два вида бутылок с культуральными средами для посева крови. Первая содержит кислород над жидкой средой, что необходимо для роста аэробных бактерий (которым требуется кислород). Вторая содержит смесь газов без кислорода для культивирования анаэробных бактерий (которые растут только при отсутствии кислорода). Образец крови следует внести в обе бутылки.

Необходимый объем крови. У пациента с бактериемией может быть всего одна микробная клетка в 1 мл крови, поэтому при недостаточном количестве крови, внесенной в бутылку с культуральной средой, можно получить ложноотрицательный результат. Парадоксально, но ложноотрицательный результат может быть получен и тогда, когда в культуральную среду внесено слишком много крови. Это происходит из-за того, что кровь продолжает оказывать бактерицидное действие в культуре, если не разводится в достаточной степени культуральной средой. Нужно искать компромисс между слишком малым объемом крови, где недостаточно бактерий, и слишком большим объемом, который может снизить эффект разведения крови культуральной средой. В среднем, разведение крови культуральной средой в соотношении 1 : 10 является оптимальным, но требуемый объем (обычно 5–10 мл) зависит от того, какая культуральная среда используется. Очень важно, чтобы в каждую бутылку было внесено не меньше крови, чем требует местная бактериологическая лаборатория.

Техника. Необходимо придерживаться асептической техники, чтобы исключить бактериальное загрязнение культуры. Если образец взят правильно, в бутылку с культуральной средой попадет только тот микроорганизм, который находится в крови пациента.

Продолжение на след. стр.

Продолжение

- Кровь следует брать из периферической вены, но никогда не использовать для этого постоянный катетер, который может быть загрязнен бактериями.
- Процедуру нужно проводить в стерильных перчатках или чисто вымытыми руками. Место венепункции необходимо смазать 2% раствором йода или другим подходящим антисептиком. Через 1–2 мин йод следует удалить 70% спиртом и убедиться, что кожа сухая. Крышка бутылки с культуральной средой, куда вносят образец крови, тоже должна быть дезинфицирована.
- Кровь берут стерильным шприцем и иглой, стараясь не прикасаться руками к месту пункции.
- Кровь вносят в бутылку с культуральной средой через закрывающую ее резиновую пробку. Никогда не снимайте пробку с бутылки. Это может привести к ее загрязнению бактериями из окружающей среды.
- Если кровь берут сразу для выполнения нескольких анализов, то сначала заполняют бутыль с культуральной средой, чтобы предотвратить попадание посторонних бактерий с другой лабораторной посуды.
- Культура крови должна быть снабжена этикеткой с данными о пациенте и вместе с сопроводительной карточкой без задержки послана в лабораторию. Если кровь берут, когда работа лаборатории закончена, бутылки следует поместить в термостат при температуре +37 °С, чтобы мог начаться рост бактерий. Важно привести в сопроводительной карточке основные клинические данные и сведения о терапии антибиотиками, если она проводилась до взятия крови.

Лабораторное заключение о результатах посева крови. Промежуточные заключения при наблюдении за культурой крови обычно выдаются ежедневно. Окончательный ответ включает идентификацию вида бактерий, выделенных из культуры, наряду со сведениями о чувствительности или устойчивости этого вида к антибиотикам. Результаты посева крови распределяются на следующие три группы:

- нет роста бактерий;
- чистый рост;
- смешанный рост.

Отсутствие роста бактерий. Это нормальный результат, который получают, если кровь пациента стерильна. Прежде чем интерпретировать результат таким образом, важно учесть возможность, что он является ложноотрицательным, т. е. у пациента есть бактериемия, но ее не удалось выявить с помощью этого теста. Причины ложноотрицательного результата могут быть следующие:

Окончание на след. стр.

Окончание

- недостаточно крови добавлено в культуральную среду;
- лечение антибиотиками было начато до взятия крови;
- инкубационный период недостаточен для роста редких медленнорастущих видов.

Чистый рост бактерий. Это означает, что имеется рост единственного вида бактерий (*E. coli*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* и т. п.), которые были выделены из культуры. Получения такого результата следует ожидать, если у пациента имеется сепсис. Однако примерно в 10–20% случаев выделенные бактерии происходят не из крови пациента, а попадают в культуральную среду вследствие нарушения правил асептики при взятии образца крови. Так как все виды бактерий могут быть возбудителями септицемии, иногда трудно решить, является ли чистый рост результатом бактериального загрязнения (ложноположительный результат) или отражает наличие септицемии (положительный результат).

Чтобы проиллюстрировать это, предположим, что при посеве крови выделен *S. epidermis*. Этот микроорганизм, в норме присутствующий на коже каждого из нас, легко мог попасть в культуральную среду с кожи пациента или с рук персонала в процессе взятия крови. Действительно, *S. epidermis* наиболее часто загрязняет культуру крови. В то же время он является частой причиной септицемии у пациентов с инфицированным внутривенным катетером. Он также вызывает эндокардит у больных, перенесших операции на сердце. Его обнаружение может означать загрязнение, но в некоторых случаях может иметь клиническое значение.

Именно такие бактерии, как *S. epidermis*, которые являются частью нормальной микрофлоры человека, чаще всего загрязняют культуру крови. Чистый рост любого микроорганизма в культуре крови более вероятно отражает наличие септицемии, чем бактериальное загрязнение, если:

- тот же микроорганизм был выделен у пациента и из какого-либо другого очага инфекции;
- тот же микроорганизм был выделен при повторном взятии образца крови.

Смешанный рост. Этот результат указывает, что из культуры крови было выделено более одного вида бактерий. Инфицирование крови более чем одним видом бактерий случается редко, хотя это и может происходить. Смешанный рост бактерий обычно является подтверждением загрязнения культуральной среды, особенно если изолированные виды бактерий относятся к обычным контаминантам. Интерпретация результатов может оказаться затруднительной, и часто требуется помощь эксперта-микробиолога.

История болезни 21

До вечера накануне поступления в больницу 18-летний Кевин Томас был здоровым спортивным студентом. В тот вечер он рано лег спать, жалуясь на головную боль и озноб. На следующее утро его мать, медсестра, зашла проведать сына. Было ясно, что у него очень высокая температура и он серьезно болен. Ночью у него была рвота. Миссис Томас была так встревожена, что привезла его прямо в больницу, где она работала, полагая, что у сына может быть менингит. При приеме в больницу температура Кевина была 40 °С, частота сердечных сокращений 126 в 1 мин, он становился все более сонливым. На ногах была замечена сыпь. Для проведения различных анализов, в том числе и для посева, была взята кровь. Из-за быстро ухудшающегося состояния больного были назначены внутривенно антибиотики широкого спектра действия, его поместили в палату интенсивной терапии. На следующий день было получено лабораторное заключение о выделении из культуры крови грамотрицательных бактерий, которые были идентифицированы как *N. meningitidis*.

1. Какой был установлен диагноз?
2. Какие другие заболевания вызывает микроорганизм, выделенный из крови Кевина?
3. Возможно ли обнаружение этого микроорганизма у здоровых лиц?

Обсуждение истории болезни

1. Кевин болен менингококкемией, опасной для жизни инфекционной болезнью, которую вызывает *N. meningitidis*. Диагноз сепсиса ставится на основании присутствия двух элементов: инфекции и системного воспаления. В пользу системного воспаления свидетельствуют повышенная температура тела и увеличенная частота сердечных сокращений, а в пользу инфекции — положительные результаты посева крови (бактериемия).
2. Этот же микроорганизм является одним из трех возбудителей, вызывающих бактериальный менингит (два другие микроорганизма — это *H. influenzae* и *S. pneumoniae*). Если возбудителем является *N. meningitidis*, состояние называется менингококковым менингитом. Как правило, ме-

нингококковый менингит и менингококковая инфекция крови одновременно присутствуют у одного и того же больного, но в последние годы отмечено увеличение количества больных, у которых инфекция ограничена кровью и которые, как Кевин, не имеют менингита.

3. Да. *N. meningitidis* находится в полости носа и глотки примерно у 10–20% населения.

Цитируемая литература

1. Eykyn S., Gransden W. & Phillips I. (1990) The causative organisms of septicaemia and their epidemiology. *J. Antimicrobial Chemotherapy* **25** (suppl. C): 41–58.
2. Health Protection Agency (2005) Polymicrobial bacteraemias and fungaemias England, Wales and Northern Ireland. *Communicable Diseases Report Weekly (CDR weekly)* **15**(50). Available at: *www.hpa.org.uk/cdr/archives/2005/cdr5005.pdf*.
3. Reacher M., Shan A., Livermore D. *et al*. (2000) Bacteraemia and antibiotic resistance of its pathogens reported in England and Wales between 1990 and 1998: trend analysis. *Br. Med. J*. **320**: 213–216.
4. Health Protection Agency (2005) The fourth year of regional and national analyses of the Department of Health's mandatory Staphylococcus aureus surveillance scheme in England: April 2001 — March 2005. *Communicable Diseases Report Weekly (CDR weekly)* **15**(24). Available at: *www.hpa.org.uk/cdr/archives/2005/2505_MRSA.pdf*.
5. Riedemann N., Guo R.-F. & Ward P. (2003) The enigma of sepsis. *J. Clin. Invest*. **112**: 460–467.
6. Tsiotou A., Sakorafus G. *et al*. (2005) Septic shock; current pathogenetic concepts from a clinical perpective. *Med. Sci. Monit*. **11**(3): RA76–85.
7. Alberti C., Brun Busisson C. *et al*. (2003) Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. **168**: 77–84.

Дополнительная литература

Cheek D. et al. (2005) Sepsis: taking a deeper look. *Nursing* **35**(1): 38–42.

Gould D. & Brooker C. (2000) *Applied Microbiology for Nurses*. Basinstoke: Palgrave Macmillan.

Robson W. & Newell J. (2005) Assessing, treating and managing patients with sepsis. *Nurs. Stand.* **19**(50): 56–64.

Seaton R. & Nathwani D. (2000) Rationale for sepsis management in immunocompetent adults. *Proc. R. Coll. Physicians Edinb*. **30**.

Williams E. (2006) Taking blood for culture. *Br. J. Hosp. Med*. **67**(2): M22–23.

Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы). Справочник / Под ред. проф. Карпищенко А. И. — СПб.: Интермедика, 2001. — 544 с.

Часть VI Гистологические исследования

Глава 23. Цитологический анализ шеечных мазков

Цель большинства клинических лабораторных анализов — помощь в постановке диагноза и наблюдении за развитием болезни или эффективностью терапии. Однако целью анализа, которому посвящена эта глава, является предупреждение заболевания. Цитологический анализ шеечных (цервикальных) мазков представляет собой микроскопическое исследование клеток, полученных с поверхности шейки матки. Изменения морфологии этих клеток происходит иногда за 10–15 лет до развития рака шейки матки. Раннее лечение этих изменений позволяет предупредить развитие рака. Всем женщинам следует регулярно проходить такое исследование. В лабораториях Великобритании каждый год исследуется 4,5 млн мазков [1–3]. Эта работа составляет значительную часть нагрузки отделений цитопатологии.

ШЕЙКА МАТКИ

Анатомия

Цервикс, или шейка матки (от греческого *cervix* — шея), является частью женского полового тракта. Она имеет форму трубки длиной примерно 4 см и формирует нижнюю часть матки, соединяющую матку и влагалище. Имеются четыре главных анатомических образования, которые составляют шейку матки (рис. 23.1). Эктоцервикс — это нижняя часть шейки, которая выступает во влагалище. В центре эктоцервикса имеется наружный зев — маленькое отверстие, ведущее в эндоцервикальный канал. Эндоцервикальный канал — это трубка, которая открывается внутренним зевом в полость матки.

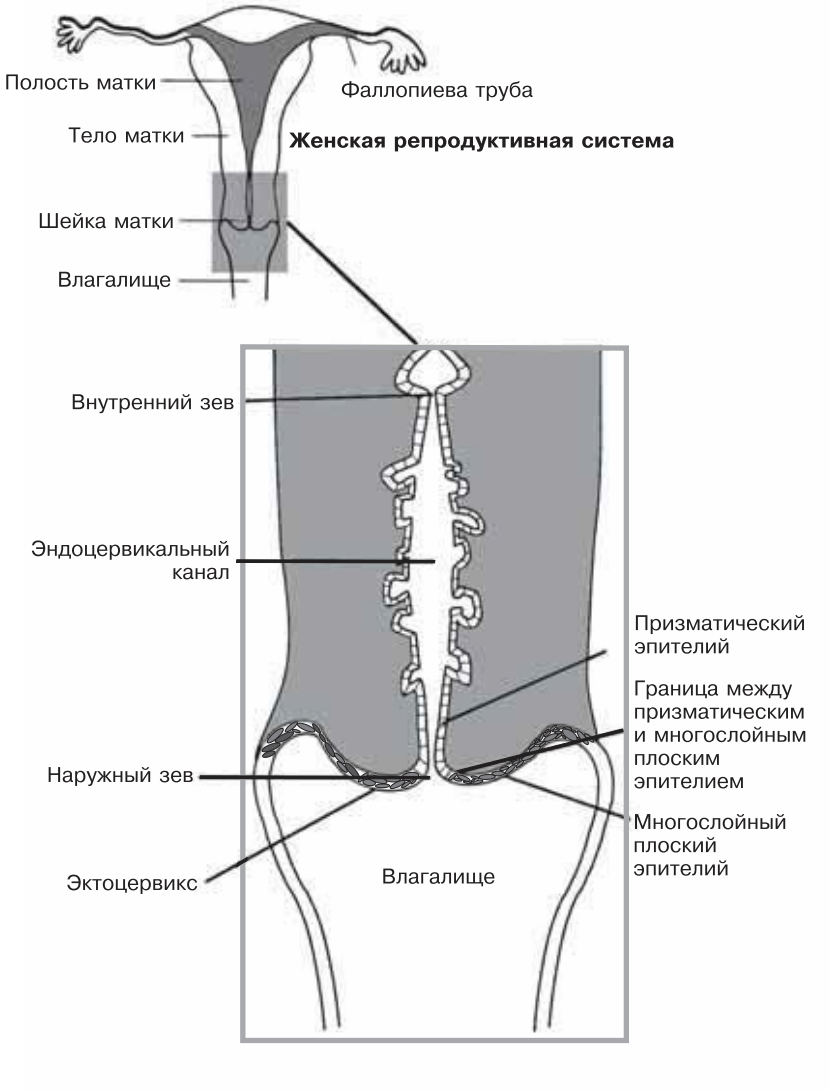


Рис. 23.1. Шейка матки

Как связующее звено между маткой и влагалищем эндоцервикальный канал является первой частью родовых путей. В поздние сроки беременности обычно жесткая шейка матки размягчается, что позволяет ей расшириться в несколько раз для прохождения плода из матки во влагалище в процессе родов.

Эпителий шейки матки

Поверхность шейки матки покрыта слоем эпителия. Эпителиальные клетки, которые формируют этот защитный слой, обнаруживаются в мазках. Имеются два типа эпителия: многослойный плоский покрывает эктоцервикс, призматический эпителий выстилает эндоцервикальный канал. В многослойном плоском эпителии можно различить четыре слоя. Самый глубокий из них — базальный слой, который состоит из одного ряда незрелых (базальных) клеток. Над ним расположен парабазальный слой: два ряда незрелых (парабазальных) клеток, которые постоянно делятся, чтобы поддерживать целостность эпителия. Промежуточный слой состоит из 4–6 рядов более зрелых клеток, а самые зрелые клетки плоского эпителия образуют 5–8 рядов поверхностного слоя. Клетки в поверхностном слое постепенно утрачивают связь друг с другом и слущиваются с поверхности эктоцервикса. Этот процесс называется десквамация или эксфолиация.

Постоянное обновление клеток базальных слоев многослойного плоского эпителия обеспечивает замещение клеток, слущенных с поверхности эктоцервикса. Большинство клеток, обнаруживаемых в мазках, происходит из промежуточного и поверхностного слоев. Клетки парабазального слоя составляют только 5% от всех эпителиальных клеток нормального мазка молодой женщины. В мазках пожилых женщин содержится больше парабазальных клеток, а заболевания шейки матки связаны со значительным повышением числа парабазальных клеток в мазках. Базальные клетки в силу того, что расположены в глубине эпителия, редко обнаруживаются в мазках.

Секретирующий слизь призматический эпителий эндоцервикального канала состоит из одного ряда призматических клеток. Часть из них секретирует слизь, другие несут на своей поверхности реснички. Полагают, что слизь и реснички облегчают продвижение спермиев через эндоцервикальный канал. Когда в мазках обнаруживают призматические клетки, их относят к эндоцервикальному эпителию.

Граница (стык) между призматическим и многослойным плоским эпителием и зона трансформации

Место, где многослойный плоский эпителий встречается с призматическим эпителием эндоцервикального канала, называется границей (стыком) между ними (рис. 23.2). Она играет заметную

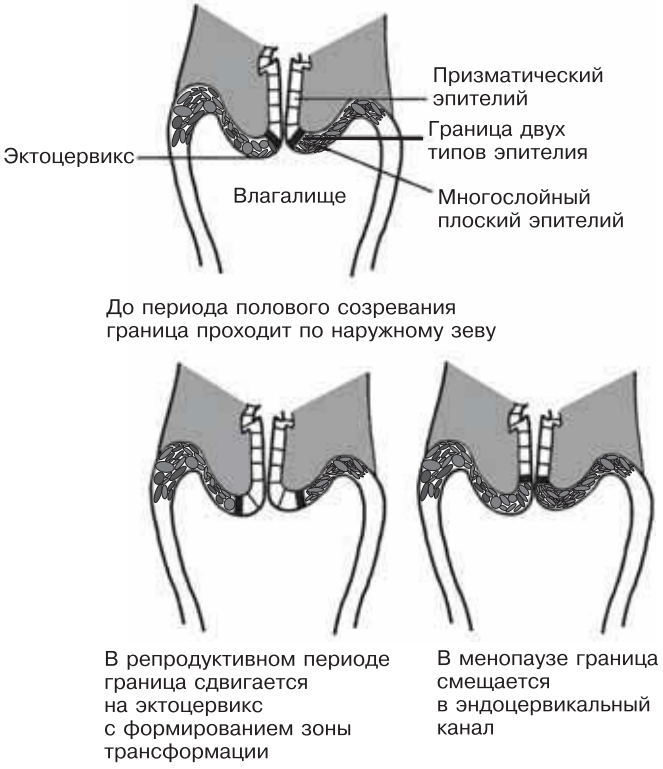

Призматический эпителий
Граница двух типов эпителия
Эктоцервикс
Влагалище
Многослойный плоский эпителий
До периода полового созревания граница проходит по наружному зеву
В репродуктивном периоде граница сдвигается на эктоцервикс с формированием зоны трансформации
В менопаузе граница смещается в эндоцервикальный канал

Рис. 23.2. Положение границы между плоским и призматическим эпителием у женщин разного возраста

роль в патологических процессах, так как большинство случаев рака шейки матки возникает именно здесь. До пубертатного периода граница лежит у наружного зева (рис. 23.2), но в ответ на нормальные гормональные изменения, которые происходят в период полового созревания, нижний край эндоцервикса несколько выворачивается наружу, так что граница передвигается от наружного зева к эктоцервиксу. Второе важное физиологическое изменение происходит в результате выворачивания эндоцервикса. Призматический эпителий, который покрывает вывернутую часть эндоцервикса, теперь контактирует с кислым содержимым влагалища, и это в сочетании с другими факторами способствует его превращению в многослойный плоский эпителий — процессу, называемому метаплазией. Участок эктоцервикса, где происходит такая трансформация призматического эпителия в плоский, называется зоной трансформации. Транс-

формированные эпителиальные клетки называются метапластическими. Когда происходит трансформация (в течение всего репродуктивного периода), граница между плоским и призматическим эпителием движется назад, к наружному зеву. После менопаузы граница обычно отступает в эндоцервикальный канал.

РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Почти во всех случаях (85–90%) рак шейки матки развивается из многослойного плоского эпителия в зоне трансформации эктоцервикса. Это плоскоклеточный рак шейки матки. В остальных случаях он происходит из призматического эпителия эндоцервикса — это аденокарцинома. Обычно считается, что второй из расмматриваемых типов рака имеет особенно неблагоприятный прогноз.

При ежегодном выявлении около 3000 новых случаев рак шейки матки занимает 11-е место среди других разновидностей злокачественных заболеваний, поражающих женщин в Великобритании [4]. Он может обнаруживаться у женщин любого возраста, но чаще всего — в период от 40 до 60 лет. Но и более молодые женщины, вступившие в репродуктивный возраст, также подвержены риску заболеть. Более того, примерно 1,7% случаев приходится на женщин моложе 25 лет [5]. Часто на ранних стадиях не выявляется никаких симптомов заболевания. Первые сигналы болезни — аномальные вагинальные кровотечения и дискомфорт во время сексуальных контактов. Довольно часто встречаются и посткоитальные кровотечения.

Прогноз для женщины с инвазивным раком шейки матки зависит, как и при раке других локализаций, от степени распространения опухоли на момент ее выявления. Пока рак ограничен пределами шейки матки, прогноз благоприятный, лечение эффективно. Нелеченый инвазивный рак распространяется с шейки матки вначале на верхнюю часть влагалища, затем на матку и нижнюю часть влагалища. В большинстве запущенных случаев при диагностике может определяться инвазия стенки мочевого пузыря и прямой кишки. При этом предполагается плохой прогноз: только 10% пациенток выживают через 5 лет и более. В Великобритании ежегодная смертность от этого заболевания приближается к 1100 случаев [6]. Теперь считается, что в подавляющем большинстве случаев причиной развития рака шейки матки является инфицирование вирусов папилломы человека (HPV).

HPV и рак шейки матки

Уже давно в эпидемиологических исследованиях было показано, что в возникновении рака шейки матки определенную роль может играть агент, передаваемый половым путем.

Результаты этих исследований продемонстрировали, что первые половые контакты в раннем возрасте, большое число сексуальных партнеров и сексуальные контакты с партнерами, имеющими, в свою очередь, множество других сексуальных партнерш,— все это независимые факторы риска развития рака шейки матки. Это заболевание крайне редко встречается у девственниц. С конца 1970-х годов считается, что наиболее вероятным агентом, участвующим в передаче болезни половым путем, является вирус папилломы человека (HPV). Позднее было показано, что у всех больных раком шейки матки имеется HPV и инфицирование вирусом предшествует развитию заболевания. Эти наблюдения легли в основу широко распространенного сейчас мнения: инфекция HPV является необходимым, но недостаточным условием возникновения рака шейки матки [7]. Таким образом, только инфицированные HPV женщины могут заболеть раком шейки матки. HPV — пока единственная достоверно установленная причина развития этого злокачественного новообразования. Но рак шейки матки не является неизбежным последствием HPV-инфекции. До 75% сексуально активных женщин инфицируются HPV несколько раз на протяжении жизни [8]. Подавляющее большинство инфицированных даже не подозревают об этом и в последующем не имеют никаких осложнений. Только у небольшого числа инфицированных женщин развивается опухоль шейки матки.

Существует порядка 100 типов HPV, которые делятся на 2 большие группы: вызывающие инфекции кожи (кожные разновидности) и вызывающие инфекции слизистых оболочек ротовой полости и генитального тракта (мукозотропные разновидности). Кожные HPV являются возбудителями довольно часто встречающихся бородавок, поражающих ладони и ступни. Мукозотропная группа включает 40 видов HPV, передающихся при половом контакте и инфицирующих генитальный тракт. Эти вирусы, в свою очередь, разделяются на виды низкого риска, которые могут вызывать появление доброкачественных генитальных бородавок, и высокого риска, которые после многих клинически латентных лет могут проявляться в виде рака шейки матки. Идентифицировано 17 видов HPV высокого риска,

из них наиболее опасны шесть: HPV 16, 18, 31, 33, 45 и 46. Именно на них в сумме приходится 95% случаев рака. Чаще всего рак вызывают HPV 16 и 18 (70% случаев рака в совокупности). Остается неясным, почему только у небольшого процента женщин, инфицированных одним из HPV группы высокого риска, вирус не уничтожается, а персистирует в течение многих лет, вызывая в конце концов рак шейки матки. Было выявлено несколько факторов, увеличивающих рсик развития этого злокачественного заболевания. Это курение, использование оральных контрацептивов и иммуносупрессия (например, ВИЧ-носительство).

Развитие рака шейки матки

Важность исследования шеечных мазков основана на знании того факта, что рак шейки матки обычно имеет длительный латентный период. Определенные предраковые изменения происходят за 10–15 лет до развития инвазивного рака. Если они выявлены и скорректированы, рак шейки матки можно предупредить. Задолго до развития рака на границе двух типов эпителия наблюдаются микроскопические изменения плоского эпителия, известные как дисплазии. Дисплазия является потенциально прогрессирующим состоянием, обычно связанным с HPV-инфекцией. Если больную не начали лечить, дисплазия может привести к развитию рака шейки матки. Установлены три степени тяжести дисплазии. Если клеточные изменения, которые характеризуют дисплазию, ограничены нижней третью эпителия, ставят диагноз дисплазии I степени. При дисплазии II степени такие изменения затрагивают $^{2}/_{3}$ слоев. Наиболее тяжелая форма, дисплазия III степени, диагностируется, если измененные клетки видны по всей толщине эпителиального пласта. Это состояние также называется *carcinoma in situ*. Степень дисплазии определяет риск развития инвазивного рака. Например, пациенты с дисплазией I степени подвержены относительно низкому риску. Примерно в 50% случаев атипия разрешается самостоятельно. Однако дисплазия I степени может персистировать без каких-либо проявлений, а у непредсказуемо малого числа пациенток она может прогрессировать через дисплазию II к дисплазии III степени. Примерно 30% пациенток с дисплазией III степени при отсутствии лечения заболевают инвазивным раком в течение 10 лет. В настоящее время нет способа предсказать с определенностью, какие пациентки с дисплазией заболе-

ют инвазивным раком и как быстро это произойдет. Можно лишь сказать, что у женщин с дисплазией имеется повышенный риск развития рака шейки матки и что этот риск наивысший при дисплазии III степени.

Лечение дисплазии предупреждает развитие рака почти во всех случаях. Окончательный диагноз дисплазии устанавливают при микроскопическом исследовании кусочка ткани, взятого из шейки матки. Тем не менее микроскопические признаки клеток, взятых с поверхности шейки матки, также отражают отклонение от нормы, присущее дисплазии. Поэтому метод шеечных мазков рационально использовать для скринингового обследования женщин в целях предупреждения рака шейки матки.

ЦЕРВИКАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ

История

Исследование шеечных мазков часто обозначают как *Pap*-тест в честь Дж. Папаниколау — греческого врача, который работал в США. В 1920-е годы он первый обнаружил, что раковые клетки с поверхности шейки матки могут быть найдены во влагалищных мазках. Чтобы улучшить выявляемость этих клеток, он предложил технику окрашивания шеечных мазков, используя краску Папаниколау, которая применяется и по сей день. В конце 1940-х годов Эйр показал, что соскоб с поверхности шейки матки — более надежный способ обнаружения раковых клеток. Для этой цели он предложил шпатель Эйра. Примерно в это же время была предложена концепция предраковых заболеваний шейки матки, обосновавшая применение метода шеечных мазков для раннего выявления рака.

Скрининговая программа, использующая этот метод, была введена в Великобритании в 1964 г. Однако организация схемы не была скоординирована в национальном масштабе. В результате она дала меньшее снижение заболеваемости раком шейки матки, чем рассчитывали. Опыт скрининговых обследований в других европейских странах, в частности в Дании, Исландии, Швеции и Финляндии, показал, что хорошо организованная схема, следуя которой, у всех женщин, подверженных риску заболевания, регулярно проводят исследование шеечных мазков, может быть успешной. В этих странах имело место резкое снижение заболеваемости раком шейки матки со времени введения скрининговых обследований в 1960-е годы. Признав от-

носительную безуспешность скрининговой программы, в Великобритании в 1988 году ввели другую программу, скоординированную в национальном масштабе. С небольшими изменениями, введенными в 1990 и 2003 годах, эта схема применяется и в настоящее время.

Организация и успехи цервикального скрининга

Цель британской программы — уменьшить заболеваемость раком шейки матки путем цитологического исследования шеечных мазков каждой женщины в возрасте 25–65 лет по крайней мере раз в пять лет. В соответствии с современными национальными стандартами [8] все женщины от 25 до 49 лет должны проходить скрининг раз в 3 года, а женщины в возрасте 50–65 лет — каждые 5 лет. Пациенткам старше 65 лет назначают обследование, если они не проходили тестирование с 50 лет или если результаты предыдущего анализа у них отличались от нормы. В Шотландии и Уэльсе всех женщин в возрасте от 20 до 65 (в Шотландии — до 60) лет подвергают скринингу каждые 3 года.

Ответственность за профилактические обследования ложится на первичное звено здравоохранения. Компьютеризированная система вызова и повторного вызова, организованная работниками первичного звена здравоохранения (врачами общей практики, участковыми медсестрами и), гарантирует, что всем женщинам из обслуживаемого данным врачом общей практики контингента будет предложено сделать исследование шеечных мазков. Врачи общей практики получают полную оплату этой работы, если обследовано более чем 80% женского населения.

До 1987 г. обследовались около 40% женщин в возрасте от 20 до 65 лет. С введением национальной скрининговой программы в 1987 г. охват женщин резко возрос. К 1994 г. обследовалось уже 85% женского населения. С тех пор этот уровень охвата сохраняется. Теперь есть доказательства, что высокий уровень тестирования оказал влияние на снижение заболеваемости раком шейки матки [9]. В Англии между 1971 и 1987 годами годовая заболеваемость инвазивным раком оставалась практически постоянной, колеблясь между 14 и 16 на 100 000 женщин (в среднем 3900 случаев в год). С 1990 г. ежегодная заболеваемость устойчиво падает. К 1995 г. заболеваемость составила 10 на 100 000 женщин (2900 новых случаев), а в 2003 г. — уже 2312 новых случаев. Скрининговая программа

1987 г. оказала влияние и на смертность, вызванную раком шейки матки. С 1980 по 1987 год смертность снижалась постоянно со скоростью 1,5% в год. С 1987 г. эта скорость снижения утроилась. В 1987 г. 1800 смертей в Англии были вызваны раком шейки матки, а в 2003 г. их число снизилось до 888. Недавно выполненный анализ тенденций смертности от рака шейки матки показал, что введение скрининга позволило предотвращать смерть 5000 британских женщин ежегодно [11]. В 1997 г. их число сократилось до 1150*.

ЦИТОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ШЕЕЧНЫХ МАЗКОВ (PAP-ТЕСТ)

Примерно 80% шеечных мазков берут в первичных учреждениях здравоохранения, наиболее часто это выполняют практикующие медсестры**.

ПОДГОТОВКА ПАЦИЕНТКИ

Наилучшее время для взятия шеечных мазков — середина менструального цикла, чтобы избежать их загрязнения менструальной кровью. После родов лучше отложить взятие мазков на несколько месяцев. Пациентке нужно посоветовать избегать использования вагинальных кремов и воздержаться от сексуальных контактов в течение 24 ч перед обследованием. Многие женщины будут встревожены, особенно в том случае, если мазки берутся впервые, поэтому очень важно спокойное поведение персонала. Краткое объяснение целей исследования (табл. 23.1) поможет избежать страхов. Любые усилия персонала с целью уменьшить напряжение или тревогу, которые женщина может испытывать во время взятия мазка, могут увеличить шанс получения пригодного образца. Более того, можно предположить, что женщина, которая имеет дело с сочувственным поведением персонала, вероятно, повторит в будущем обследование или дальнейшие диагностические процедуры, если будут обнаружены отклонения от нормы.

Продолжение на след. стр.

---

* Представленные данные являются ярким доказательством медицинской и социальной значимости диспансеризации населения, часть которой предполагает «цервикальный скрининг». Диспансеризация, декларированная впервые в СССР и активно проводимая в рамках советского здравоохранения, должна быть восстановлена как основная задача охраны здоровья населения страны. — *В. Э.*

** В России активно внедряется организация первичного звена системы здравоохранения в формате «врача общей практики», в задачи которого входит обеспечение проведения указанных мероприятий. — *В. Э.*

Продолжение

Таблица 23.1. **Вопросы, которые следует обсудить с пациенткой до выполнения шеечного мазка**

Зачем нужен этот анализ?

- Это исследование рекомендовано проводить всем женщинам 25–65 лет
- Этот тест выполняется не для диагностики рака шейки матки, а для того, чтобы удостовериться, что шейка (нижняя часть матки) в норме
- В 90% случаев тест подтверждает, что пациентка здорова
- У 10% женщин выявляются изменения шейки матки, которые в подавляющем большинстве случаев через какое-то время не обнаруживаются. Лишь у очень немногих женщин из этих 10% выявленные изменения со временем могут привести к развитию рака
- Простая амбулаторная терапия этих предраковых изменений предотвращает развитие рака

Как выполняется процедура взятия мазка?

- Вас попросят раздеться снизу до пояса. Если вы носите длинную и широкую юбку, придется ее снять
- Анализ выполняют, когда пациента лежит на кресле. Врач осторожно водит во влагалище женщины небольшой инструмент, называемый зеркалом (вагинальный расширитель), так, чтобы была видна шейка матки
- С помощью маленького шпателя с поверхности шейки соскабливают некоторое количество клеток
- Клетки помещают на предметное стекло или в небольшой контейнер с жидкостью и отправляют в лабораторию для гистологического исследования
- Процедура длится всего несколько минут, но пациентка может испытывать некоторый дискомфорт. Сделайте глубокий вдох, чтобы расслабиться, так как напряжение усиливает болезненные ощущения. Если вам больно, обязательно сообщите об этом сестре или врачу

После процедуры

- Врач или сестра объяснит вам, когда и где вы сможете получить результаты анализа
- Нет причин волноваться, если вас попросили повторить анализ. 1из 10 тестов обычно приходится переделывать по техническим причинам: из-за недостаточного количества взятых на анализ клеток или загрязнения мазка кровью либо слизью

Продолжение на след. стр.

Продолжение

ТЕХНИКА ВЗЯТИЯ МАЗКА

Детали взятия шеечного мазка выходят за пределы материалов этой главы, но, безусловно, для выполнения этой процедуры необходимы определенные навыки. Значительное число мазков (по некоторым сообщениям, до 20%) выполняется неправильно и подлежит повторению. Специальная техника приобретается путем тренировки и опыта и предупреждает появление неадекватных мазков.

Прежде всего необходимо визуализировать шейку путем введения вагинального зеркала при хорошем освещении. Клетки берут с места, где проходит граница между двумя типами эпителия, так, чтобы мазок содержал клетки плоского и эндоцервикального эпителия. Так как положение границы изменяется с возрастом, при взятии мазка этот фактор должен учитываться. Обычно используют несколько инструментов. Для забора клеток из эндоцервикального канала применяют эндоцервикальную щетку. Для получения клеток из зоны трансформации эктоцервикса используют шпатель Эйслебери, который имеет выступающий наконечник для введения в наружный зев. Полная окружность зоны трансформации может быть охвачена при вращении шпателя на 360°. Образец переносится на маркированное (данными пациента) стекло так, чтобы на него попал биологический материал с обеих сторон инструмента. Если использовали больше, чем один инструмент, материал с каждого следует нанести на отдельное стекло. Важно, чтобы клетки в образце были фиксированы или законсервированы немедленно. Для этого стекло помещают в 90°-ный спирт на 10–15 мин. Можно использовать фиксатор-спрей. Стекло высушивают на воздухе и помещают в пластиковую коробку для транспортировки в лабораторию. Стекла можно транспортировать в растворе фиксатора. Если обнаружено, что мазок выполнен ненадлежащим образом, лаборатория запросит повторную пробу. Наиболее распространенные причины, по которым необходимо повторное взятие шеечного мазка:

- неадекватное количество эпителиальных клеток, так как:
  - соскоб с шейки был сделан с недостаточным нажимом;
  - образец не полностью перенесен на стекло;
- мазок слишком тонкий или слишком толстый;
- клетки плохо зафиксированы из-за:
  - длительного пребывания образца на воздухе до фиксации;
  - неадекватного времени фиксации;
- образец загрязнен, например кровью, спермой или воспалительным экссудатом.

Продолжение на след. стр.

Продолжение

РЕЗУЛЬТАТЫ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ШЕЕЧНЫХ МАЗКОВ

Около 90% адекватно взятых мазков при микроскопическом исследовании оказываются нормальными, не требующими дальнейших диагностических мероприятий. Повторный вызов пациентки для взятия мазка в этих случаях необходим через 3–5 лет (в зависимости от местных норм). Оставшиеся 10% мазков имеют некоторую степень изменений, варьирующихся от доброкачественных изменений (большинство) до дисплазии и инвазивного рака.

В лаборатории шеечные мазки окрашивают по Папаниколау и исследуют под микроскопом. После установления адекватности мазков главная задача исследования — поиск изменений, связанных с предраковыми состояниями (дисплазией), в эпителиальных клетках. Эти изменения, которые обозначают термином «дискариоз», включают увеличение нормального ядерно-цитоплазматического отношения, а также изменение формы и окраски ядра. Имеются три различных степени дискариоза: слабая, умеренная и тяжелая. В некоторых случаях обнаруживаются только легкие изменения ядер, которые недостаточны, чтобы говорить даже о слабом дискариозе. Они обозначаются как изменения ядерной мембраны. Тяжесть дискариоза коррелирует до некоторой степени с уровнем дисплазии, которую можно выявить при исследовании тканевой биопсии. Отчет о результатах исследования мазка пациентки с дискариозом обычно включает поэтому предположение об имеющемся уровне дисплазии. Проще говоря, при наличии слабого дискариоза у пациентки можно прогнозировать дисплазию I степени, при умеренном дискариозе — дисплазию II или III степени, а при тяжелом — дисплазию III степени. Окончательный диагноз дисплазии или инвазивного рака невозможно установить лишь на основании результатов цитологического исследования шеечных мазков.

ДАЛЬНЕЙШАЯ СУДЬБА ИЗМЕНЕННЫХ МАЗКОВ

Исследование мазков — только скрининговый тест. Его ценность заключается в том, чтобы исключить из дальнейшего исследования 90% женщин с отрицательным результатом. Тяжесть дискариоза, найденного в измененных мазках, определяет следующие шаги в диагностическом процессе. Большинство патологических мазков содержит клетки с изменением ядерной мембраны или слабым дискариозом. Вероятность того, что эти изменения подвергнутся обратному развитию, достаточно велика, однако остается небольшой риск, что со временем разовьются предраковые изменения. Такие пациентки нуждаются не в лечении, а скорее в более активном наблюдении. Им, например, могут посоветовать проходить

Продолжение на след. стр.

Продолжение

повторные обследования через 3 или 6 мес., пока атипия не разрешится. Тех женщин, в чьих мазках обнаружен средний или тяжелый дискариоз, или слабый дискариоз в двух последовательных наблюдениях, направляют на кольпоскопию.

КОЛЬПОСКОПИЯ

Кольпоскопия — обычно безболезненная амбулаторная диагностическая процедура, во время которой шейка матки исследуется через специально модифицированный микроскоп, называемый кольпоскопом. Влагалищное зеркало вводят так же, как при взятии мазка, а шейку окрашивают уксусной кислотой. При использовании уксусной кислоты дисплазированная ткань становится белой. С помощью кольпоскопа этот участок визуализируется, из него получают биопсийный материал, чтобы определить уровень дисплазии или подтвердить микроинвазивный рак. Результаты кольпоскопии и биопсии определяют лечение, которое может быть предложено пациентке. Если инвазивного рака нет, дисплазию можно лечить в амбулаторных условиях разными способами деструкции (аблации) измененной ткани (например, путем сильного нагревания, при помощи лазера; криотерапией; диатермией). При отсутствии инвазивного заболевания иногда может быть необходима хирургическая эксцизия (коническая биопсия) и гораздо реже — гистерэктомия. Все пациентки, пролеченные по поводу дисплазии, должны наблюдаться чаще, чем здоровые женщины. Вместо обычного трех–пятилетнего интервала между взятием шеечных мазков их обследуют каждый год в течение 10 лет.

ДРУГИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ШЕЕЧНЫХ МАЗКАХ

Микроскопическое исследование мазков может выявить половые инфекции. В таких случаях в мазках нередко присутствует экссудат (смесь мертвых и гибнущих лейкоцитов, призванных бороться с инфекциями, и другие клеточные фрагменты), маскирующий нормальные эпителиальные клетки. Эпителиальные клетки во время инфекционного процесса могут проявлять признаки слабого дискариоза. Однако все эти признаки инфекции затрудняют идентификацию таких изменений эпителия, которые связаны с дисплазией, поэтому может потребоваться повторное взятие мазка.

При микроскопическом исследовании мазка могут быть выявлены следующие специфические инфекции:

- Кандидозный вагинит (инфекция, вызванная грибами *Candida albicans*), при котором имеются густые выделения и сильный зуд. Микроорганизм может определяться в мазке.

Продолжение на след. стр.

Продолжение

- Трихомониаз (возбудитель — простейшие *Trichomonas vaginalis*), который проявляется жидкими водянистыми выделениями с неприятным запахом. Один из характерных симптомов — зуд. Микроорганизм может определяться в мазке.
- Генитальный герпес (вызывается вирусом простого герпеса) проявляется болезненными повреждениями (язвами) на гениталиях. Персистирующая инфекция, чаще бессимптомная, может проявляться хроническим воспалением шейки (цервицит). Вирус не виден при просмотре мазков, но инфицированные им эпителиальные клетки имеют характерные особенности, которые легко обнаруживаются при микроскопическом исследовании.
- Актиномикоз (инфекция, вызванная бактериями *Actinomyces israelii*). Этот микроорганизм иногда виден в мазках. Актиномикоз почти всегда сочетается с использованием внутриматочного контрацептивного средства (спирали). Инфицирование может вызывать воспалительные заболевания тазовой области.
- Мы уже упоминали о HPV как возможной причине рака шейки матки. Признаки инфицирования этим вирусом можно видеть при просмотре шеечных мазков. Инфицированные HPV эпителиальные клетки имеют характерные особенности и называются койлоцитами.

НОВЫЙ МЕТОД: ЖИДКОСТНЫЙ ЦИТОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Описанный выше метод шеечных мазков, выполняемый как врачами общей практик, так и в специализированных лабораториях, остается неизменным уже на протяжении последних 40 лет. В последние несколько лет в практику внедряется новая, более надежная технология, называемая жидкостной цитологией (ЖЦ). В 2003 г. после завершения в Великобритании широкомасштабных клинических исследований в рамках нескольких пилотных проектов Национальный институт совершенствования клинической практики Великобритании (NICE) рекомендовал заменить метод шеечных мазков на ЖЦ. Эта работа должна быть закончена в 2008 г.

Для выполнения ЖЦ-анализа взятие образцов производится, как описано выше, но перед перенесением материала на стекло инструмент (шпатель или эндоцервикальная щетка) вместе с собранными клетками помещаются прямо во флакон, содержащий жидкий консервант и фиксатор. Затем флакон транспортируется в лабораторию для обработки. Там вначале образец освобождают от загрязняющих посторонних клеток (эритроцитов, лейкоцитов) и дебриса, а затем тонким равномерным слоем наносят на предметное стекло для окрашивания и микроскопического анализа.

Окончание на след. стр.

Окончание

В ряде клинических исследований были продемонстрированы некоторые преимущества ЖЦ перед рутинным анализом шеечных мазков. Хотя процесс приготовления обычных мазков проще и быстрее, новый метод гарантирует попадание всех изъятых у пациентки клеток во флаконы для сбора проб, что существенно уменьшает вероятность приготовления некачественного мазка. Следовательно, гораздо реже возникает необходимость в повторном визите пациентки для приготовления нового мазка. Конечно, нет абсолютно надежных методов, но ЖЦ характеризуется значительным уменьшением количества как ложноотрицательных, так и ложноположительных результатов, чем рутинный тест [1]. Новая методика позволяет увеличить производительность лабораторий.

История болезни 22

Салли Тернбалл, 23-летней матери троих детей, 5 нед. назад был впервые проведен цитологический анализ шеечных мазков. В цитологическом заключении, которое прибыло 3 нед. спустя, отмечены «изменения ядерной мембраны». Пациентке было предложено повторить исследование через 6 мес. Как только Салли получила назначение на повторное обследование, она начала беспокоиться. Сейчас она звонит в приемную врача, настаивая на более раннем проведении обследования: «Если у меня рак, я хочу знать это теперь, а не ждать 5 месяцев».

1. Что означает ответ из лаборатории?
2. Что вы можете сказать Салли, чтобы развеять ее страхи?

Обсуждение истории болезни

1. Главная цель исследования шеечных мазков — обнаружить, имеют ли клетки шейки матки какие-либо признаки дискариоза (атипические ядра). Ядро дискариотической клетки обычно больше нормального и занимает, соответственно, больший объем в цитоплазме. Оно неправильное по форме и имеет особенности в окраске. Дискариоз — это сигнал, что эпителиальная ткань, из которой получены клетки, имеет дисплазию (состояние, которое может привести к развитию рака). Различают три степени тяжести дискариоза: слабую, среднюю и тяжелую, которые соответствуют

тяжести дисплазии. Если имеются только небольшие изменения ядер эпителиальных клеток, недостаточные даже для того, чтобы квалифицировать их как слабый дискариоз, в заключении пишут «изменения ядерной мембраны».

2. Вы можете уверить Салли, что мазок не показал наличия у нее рака. Хотя ее мазок нельзя назвать нормальным, такие изменения не являются редкими: примерно в одном из двадцати мазков обнаруживаются подобные легкие изменения. Вы можете сказать, что в большинстве таких случаев изменения претерпевают обратное развитие через несколько месяцев и что ко времени следующего обследования ее мазок, весьма вероятно, будет абсолютно нормальным. Однако она должна знать, что существует риск сохранения изменений и, если игнорировать это, процесс может постепенно перерасти в рак. Ей также следует знать, что даже если атипия продолжает существовать, рак может быть предупрежден и «излечен» при помощи простых амбулаторных процедур. Важно, чтобы женщины, которым назначено обычное цитологическое исследование шеечных мазков, понимали, что это тест не на наличие рака, а скорее на наличие излечимой атипии (дисплазии), которая, если оставить ее без внимания, может привести к развитию рака шейки матки через много лет.

Цитируемая литература

1. NHS Health & Social Care Information Centre (2005) Cervical Screening Programme, England: 2004–05 *Bulletin*: *2005/09/HSCIC*. *www.ic.nhs.uk/pubs/cervicscrneng2005/*
2. Cervical Screening Wales Information Team (2005) *Cervical Screening Wales* Statistical Report. *www.screeningservices.org.uk/csw/results/KC53-61-65_04-05.pdf*
3. Scottish Health Statistics. *www.isdscotland.org*
4. Cancer Research UK (2005) Cancerstats Incidence: UK. *www.cancerresearchuk.org/statistics.*
5. Saseni P., Adams J. & Cuzick J. (2003) Benefit of cervical screening at different ages: evidence from the UK audit of screening histories. *Br. J. Cancer* **89:** 88–93.
6. Cancer Research UK (2005) Cancerstats Mortality: UK. *www.cancerresearchuk.org/statistics/*
7. Bosch F. & Iftner T. (2005) The aetiology of cervical cancer. NHSCSP publication No 22 NHS Cancer Screening programme, Sheffield. *www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publications/nbscsp22.pdf*
8. Koutsky L. (1997) Epidemiology of genital human papilloma virus infection. *Am. J. Med.* **102:** 3–8.

9. Quinn M., Babb P. *et al.* (1999) Effect of screening on incidence and mortality from cancer of cervix in England: evalution based on routinely collected statistics. *Br. Med. J.* **318:** 904–907.
10. National Statistics (2005) Cancer Statistics. Registrations of cancer diagnosed *in 2003*, *England*. London: Office for National Statistics.
11. Peto J., Gilham C., Fletcher O. & Matthews F. (2004) The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet* **364:** 249–256.

Дополнительная литература

Bankhead C., Austoker J. & Davey C. (2003) *Cervical Screening Results Explaned — a guide for primery care* London: Cancer Research UK. *www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publication/2003-csre.pdf*
Jolley S. (2004) Quality in colposcopy. *Nurs. Stand.* **18(23):** 39–44.
McKie L. (1993) Women's views of the cervical smear test implications for nursing practice — women who have not had a smear. *J. Adv. Nursing* **18:** 972–79.
McKie L. (1993) Women's views of the cervical smear test implications for nursing practice — women who have had a smear. *J. Adv. Nursing* **18:** 1228–34.
National Health Service Cancer Screening Programme (2004) Colposcopy and Prtogramme Management: Guidelines for NHS Cervical Screening Programme. NHSCSP Publication No 20 Sheffield: NHSCP. *www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publication/nhscsp20.pdf*
Patnick J. (2000) Cervical cancer screening in England. *Eur. J. Cancer* **36:** 2205–2208.
Todd R., Wilson S. *et al.* (2002) Effect of nurse colposcopists on a hospital-based service. *Hosp. Med.* **63:** 218–223.
Шабалова И. П., Касоян К. Т. Цитологический атлас. Диагностика заболеваний шейки матки. — Тверь: Триада. — 2006. — 150 с.

Электронные ресурсы

www.cancerscreening.nhs.uk A full list of NHSCSP publications relating to cervical cancer screening.

Глава 24. **Экспресс-анализы мочи**

Анализы мочи — общий термин для всех клинических тестов, которые включают исследования физико-химических, биохимических, микроскопических и микробиологических характеристик мочи. Микробиологические исследования мочи обсуждаются в главе 21. Эта же, последняя, глава книги посвящена тестированию мочи при помощи диагностических экспресс-полосок. В отличие от других обсуждаемых в этом руководстве тестов экспресс-анализы мочи обычно выполняются вне лаборатории (в больничных палатах, как компонент оказания первичной медицинской помощи) не специалистами лаборатории, а медицинскими сестрами.

Значение экспресс-анализов мочи заключается в том, что с их помощью можно проводить скрининг серьезных почечных и урологических заболеваний, а также болезней печени и таких метаболических расстройств, как диабет. Положительный результат тестирования не позволяет однозначно поставить клинический диагноз, но может подтвердить его. Чаще всего положительный результат принимается к сведению и служит основой для определения следующей ступени диагностического процесса.

После рассмотрения особенностей сбора мочи и исследования ее физико-химических свойств обсуждается собственно экспресс-тестирование. Отдельные подразделы главы посвящены конкретным показателям экспресс-анализа и их изменениям. Особое внимание уделяется наиболее вероятным физиологическим и патологическим причинам отклонений показателей от нормы.

СБОР ПРОБ МОЧИ

Идеальный образец для анализа мочи, включая экспресс-тестирование с помощью диагностических полосок, — это проба незагрязненной мочи из мочевого пузыря. Для получения чистой средней порции мочи разработана специальная техника (см. табл. 21.1). На практике первичный скрининг можно выполнять, используя среднюю порцию мочи, полученную не по таким строгим правилам, но при этом все же необходим чистый и стерильный контейнер. Не так важна техника взятия пробы, как ее сохранение до исследования. Моча должна быть проанализирована в течение нескольких часов после получения, поскольку многие ее компоненты не стабильны. Наиболее важные изменения состава мочи, происходящие при хранении, представлены в табл.24.1. Если тестирование нельзя провести в приемлемые сроки, то мочу сохраняют в холодильнике, что замедляет скорость изменения ее состава.

Таблица 24.1. **Изменения состава мочи в процессе хранения**

Физико-химические
■ потемнение ■ усиление запаха ■ увеличение мутности
Биохимические
■ изменение pH (увеличение или снижение) ■ снижение концентрации глюкозы ■ снижение концентрации билирубина ■ снижение концентрации уробилиногена ■ изменения концентрации белка (увеличение или снижение) ■ увеличение концентрации нитритов ■ снижение концентрации аскорбиновой кислоты
Микроскопические
■ гемолиз эритроцитов ■ лизис лейкоцитов

ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МОЧИ

Это исследование включает оценку цвета, прозрачности и запаха. У здорового человека свежая моча обычно прозрачна, бледно-желтого или соломенного цвета с очень легким запахом (или вообще без запаха). По прошествии нескольких часов вид и запах мочи могут изменяться — вот почему важно определять их в свежих пробах.

Цвет

Бледно-желтый цвет мочи определяется наличием в ней таких пигментов, как урохром и уробилин. У здоровых индивидуумов интенсивность окраски мочи зависит от степени ее концентрированности: чем более концентрированная моча, тем она более темного оттенка. Главная физиологическая детерминанта концентрирования мочи — это поступление жидкости в организм. Накопление мочи ночью происходит в период отсутствия поступления жидкости в организм, поэтому собранная утром порция обычно наиболее концентрированная и яркоокрашенная. Дегидратация вне зависимости от ее причины также ассоциируется с продукцией концентрированной и достаточно темной мочи. Моча, собранная после поступления в организм значительных объемов жидкости, разбавлена и может быть практически бесцветной.

Помимо подобных физиологических изменений цвета мочи, существуют и изменения, связанные с присутствием в ней патологических компонентов [1, 2]. Они могут быть эндогенными, и в этом случае изменения цвета отражают патологическое состояние организма (например, билирубин делает цвет мочи темным, а кровь и гемоглобин — розовым или красным), а могут быть экзогенными, попадающими с пищей (так, свекла придает моче красный цвет) или, чаще, с лекарственными препаратами.

Прозрачность/мутность

Свежая моча, как правило, прозрачная, но даже у здоровых людей через несколько часов она может мутнеть из-за выпадения в осадок фосфатов (если моча щелочная) или мочевой кислоты (если она кислая). Наиболее частая причина повышенной мутности пробы — инфекция мочевого тракта. В этих случаях мут-

ность мочи увеличивается из-за присутствия в ней бактерий-возбудителей заболевания и лейкоцитов, участвующих в борьбе с инфекцией.

Запах

Изменение запаха мочи может быть вызвано употреблением в пищу определенных продуктов (например, спаржи, ароматических приправ). Мочевая инфекция часто придает моче характерный запах рыбы, особенно если проба хранилась более нескольких часов. Некоторые виды бактерий (протеус, клебсиелла и псевдомонада) вырабатывают фермент уреазу, которая превращает имеющуюся в моче мочевину в аммиак. При инфицировании мочи этими бактериями она приобретает выраженный аммиачный запах. При некоторых метаболических расстройствах в мочу попадают пахнущие химические соединения. Наиболее яркий пример такой патологии — экскреция ацетона с мочой во время эпизодов диабетического кетоацидоза.

ЭКСПРЕСС-ТЕСТИРОВАНИЕ МОЧИ С ПОМОЩЬЮ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПОЛОСОК

Технические аспекты

Коммерческие диагностические наборы для экспресс-анализа мочи представляют собой инертные пластиковые полоски, на которых расположены бумажные подложки с импрегнированными химическими реактивами. Каждая подложка содержит реактивы, необходимые для проведения определенного анализа. Полный список ингредиентов мочи, которые можно определять с помощью экспресс-наборов, приведен в табл. 24.2, но наборы разных производителей могут иметь разный состав исследуемых показателей. При опускании диагностической полоски в мочу происходит растворение реагентов на каждой подложке, инициируя соответствующую химическую реакцию, результат которой выражается в изменении цвета подложки. После определенного интервала времени (обычно это 20–60 с) цвет каждой подложки сравнивается с приведенной производителем шкалой — результат готов. Как правило, анализ полуколичественный: чем сильнее изменяется цвет подложки, тем выше концентрация данного ингредиента в моче. При этом изменения цвета градуируют обычно от точки «следовое количество» (ми-

Таблица 24.2. **Показатели мочи, определяемые при помощи диагностических полосок**

- Глюкоза
- Билирубин
- Уробилиноген
- Кетоны
- Кровь
- Эстераза лейкоцитов
- Нитриты
- Белок
- Альбумин
- Креатинин
- Трипсиноген
- pH
- Относительная плотность

нимально определяемая концентрация) до степеней 1+, 2+, 3+ и 4+ (наивысшая концентрация). Если результат нельзя оценить полуколичественно, то его определяют как «положительный» (субстанция присутствует в моче) либо как «отрицательный» (субстанции в моче нет).

Каждый производитель экспресс-наборов детально описывает процедуру тестирования в приложенной инструкции, однако имеет смысл остановиться на некоторых общих положениях.

- Химические реагенты, иммобилизованные на диагностических полосках, имеют определенные сроки годности, которые указаны на упаковки. Перед использованием набора необходимо проверить, не просрочен ли он.
- Стабильность реагентов зависит от наличия сиккативов (осушителей), устраняющих лишнюю влагу, в контейнере с полосками. Их кладут в контейнер в виде саше или помещают в крышку. Чтобы обеспечить стабильность реагентов, сразу после изъятия необходимого количества полосок контейнер надо закрыть. Следует брать столько полосок, сколько нужно в данный момент.
- Если оставить полоску в моче на слишком долгое время, все реактивы с подложек растворятся. Полоску нужно погрузить в мочу так, чтобы все подложки были закрыты, а после этого сразу вытащить.

- Важно, чтобы реактивы с одной подложки не попадали на соседнюю. Чтобы избежать этого, сразу после извлечения полоски из мочи необходимо отряхнуть оставшиеся капли в пробирку и промокнуть рабочую сторону полоски фильтровальной бумагой.
- Для правильной оценки изменений цвета необходимо хорошее освещение.
- Необходимо хорошо различать оттенки разных цветов. Тестирование не должен проводить человек, страдающий цветовой слепотой.
- Важно соблюдать время реакции — всегда следуйте инструкции производителя.
- Моча — это биологическая жидкость, с которой следует обращаться как с потенциальным источником перекрестной инфекции. Весь персонал, выполняющий экспресс-анализы мочи, должен знать принятые в данном медицинском учреждении правила работы с биологическими жидкостями (работа в перчатках и фартуках, действия при опрокидывании проб мочи и т. п.).
- Результаты анализа должны быть занесены в рабочий журнал и выданы пациенту на руки.
- Качество экспресс-диагностики мочи должно периодически проверяться по утвержденной в лаборатории схеме контроля.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Глюкоза

Хотя в моче здорового человека могут содержаться следы глюкозы, концентрация ее настолько мала, что экспресс-анализ дает отрицательный результат. Глюкозурия (присутствие глюкозы в моче в аномально высоких концентрациях) возникает только тогда, когда превышен почечный порог, то есть та концентрация глюкозы в крови, при которой она появляется в моче. Почечный порог составляет в среднем около 10 ммоль/л. Положительный результат экспресс-анализа глюкозы в моче свидетельствует о том, что во время сбора мочи концентрация глюкозы в крови пациента превышала 10,0 ммоль/л. Поскольку тест полуколичественный, можно приблизительно оценить степень повышения концентрации глюкозы в крови.

Наиболее частая и важная причина повышения уровня глюкозы в крови, вызывающая ее появление в моче, — сахарный диабет. Реже к этому приводят другие эндокринные расстрой-

ства: синдром Кушинга (избыток кортизола), акромегалия (избыток гормона роста), феохромоцитома (избыток адреналина) и гипертиреоз (избыток тиреоидных гормонов). Иногда положительный результат получают у пациентов с нормальной концентрацией глюкозы в крови. Такое бывает при снижении почечного порога для глюкозы. Чаще всего причиной тому бывает беременность, значительно реже встречается при нарушении функции почек, известном как почечная глюкозурия.

Положительный анализ мочи на глюкозу должен вызывать подозрение на диабет, но поставить такой диагноз или опровергнуть его можно только после определения уровня глюкозы в крови.

Если диагноз диабета подтвердился, то основной целью лечения является поддержание нормальной концентрации глюкозы в крови. Иногда с этой целью используют и экспресс-анализ мочи при помощи тест-полосок. Положительный результат свидетельствует о недостаточном контроле заболевания (по крайней мере, почечный порог для глюкозы у данного больного превышен). Если результат отрицательный, то уровень сахара в крови может быть нормальным (нормогликемия) или пониженным (гипогликемия). Различить эти состояния можно, только измерив концентрацию глюкозы в крови. Именно поэтому для контроля лечения диабета обычно используется прямое определения концентрации глюкозы в крови.

При употреблении витамина С (аскорбиновой кислоты) в больших количествах может быть получен ложноотрицательный результат экспресс-анализа глюкозы в моче.

Билирубин и уробилиноген

Билирубин и уробилиноген -продукты распада гемоглобина. Гемоглобин — это белок эритроцитов, выполняющий функцию транспортировки кислорода. К концу своей 120-дневной жизни эритроциты покидают кровь и подвергаются деградации в ретикулоэндотелиальной системе, прежде всего в селезенке. Именно здесь гемоглобин распадается на составные части: гем и глобин. Гем в дальнейшем превращается в билирубин. Как побочный метаболит билирубин должен быть удален из организма. Вначале он транспортируется с кровью к печени, где конъюгирует (соединяется) с глюкуроновой кислотой, образуя так называемый конъюгированный билирубин. Цель конъюгации — сделать билирубин водорастворимым. Из клеток печени конъюгирован-

ный билирубин поступает во внутрипеченочные желчные протоки и через общий желчный проток, с желчью — в тонкий кишечник. Во время прохождения по тонкому кишечнику билирубин превращается при участии бактерий в уробилиноген. Основная часть уробилиногена экскретируется с фекалиями, но часть его всасывается в кровь. У всосавшегося в кровь уробилиногена есть два варианта дальнейшей судьбы: частично он захватывается клетками печени и попадает с желчью в желудочно-кишечный тракт, а частично выводится с мочой.

У здоровых людей весь билирубин выводится печенью в составе желчи и не попадает в мочу, поэтому экспресс-анализ мочи на билирубин должен быть отрицательным. Присутствие билирубина в моче всегда означает наличие патологического процесса. Напротив, в норме моча содержит небольшое количество уробилиногена, а отрицательный результат анализа свидетельствует о патологии.

Положительный анализ на билирубин означает патологическое накопление конъюгированного билирубина в крови. Такое может происходить, только если нарушен нормальный путь его экскреции (через печень и желчевыводящие пути). Причина может заключаться либо в заболевании печени (гепатит, цирроз, первичный билиарный цирроз, рак), либо в обструкции желчных путей (желчнокаменная болезнь, рак головки поджелудочной железы). Положительный результат указывает на серьезное поражение печени или желчевыводящих путей и требует дальнейшего обследования больного. Обычно его начинают с проведения функциональных печеночных проб крови. Ложноотрицательный результат экспресс-анализа мочи на билирубин может быть результатом употребления витамина С (аскорбиновой кислоты) в больших количествах.

Как уже отмечалось, в норме моча содержит незначительное количество уробилиногена. Отрицательный результат анализа на уробилиноген свидетельствует о том, что конъюгированный билирубин не поступает с желчью в тонкий кишечник. Это может быть, например, при обструкции желчевыводящих путей (желчнокаменная болезнь, рак головки поджелудочной железы). Слишком высокое содержание уробилиногена в моче обнаруживается, если он не может выводиться с желчью вследствие заболевания печени (гепатита, цирроза или др.). Кроме того, активация выведения уробилиногена с мочой может быть вызвана увеличением продукции билирубина и, соответственно, его экскреции с желчью. Это наблюдается при деструкции

эритроцитов (гемолизе), следовательно, патологическое увеличение уровня уробилиногена в моче по результатам экспресс-анализа сопровождает гемолитические процессы, в частности гемолитическую анемию.

Кетоны

Кетоны (иногда их называют кетоновыми телами) — это общее название трех химических соединений, участвующих в обмене веществ человека. Два из них представляют собой кетокислоты (β-гидроксимасляная кислота и ацетоуксусная кислота), третье — ацетон. Все три образуются при окислении жирных кислот — метаболическом процессе, в котором происходит высвобождение энергии, аккумулированной в липидах. Обычно кетоны быстро подвергаются дальнейшему метаболизму. Однако, если метаболизм липидов существенно повышен, скорость образования кетонов превышает скорость их метаболизации. В результате они накапливаются в крови (кетонемия) и попадают в мочу (кетонурия). Этот нарушенный метаболический статус называется кетозом. При значительном накоплении кетокислот в крови, превышающем возможности гомеостатического регулирования ее pH, происходит закисление крови. Это потенциально смертельное состояние называется кетоацидозом.

Принципиально важные причины усиления обмена липидов, приводящие к накоплению кетонов в моче, — это диабет и голодание. В обоих случаях обмен липидов стимулируется дефицитом внутриклеточной глюкозы, которая обеспечивает организм энергией. У диабетиков это происходит из-за дефицита инсулина — гормона, необходимого для транспорта глюкозы из крови в клетки. При голодании же просто создается дефицит глюкозы из-за недостатка поступления углеводов с пищей. И при диабете, и при голодании недостаток энергии, вызываемый дефицитом внутриклеточной глюкозы, покрывается за счет усиления метаболизма жиров.

Кетоз, связанный с голоданием, как правило, не бывает резко выраженным и, следовательно, очень редко приводит к развитию ацидоза. Напротив, кетоз при диабете может быть очень тяжелым, когда развивается угрожающее жизни больного состояние, называемое диабетическим кетоацидозом. При обнаружении кетонов в моче и плохом самочувствии у больного инсулинзависимым диабетом можно предполагать диабетический кетоацидоз, но окончательный вывод можно сделать только после определения уровня глюкозы в крови.

Положительный результат экспресс-теста мочи может наблюдаться у беременных накануне родов, при тяжелой дегидратации и при алкоголизме. В этих случаях клиническое значение положительного результата не столь велико, как при диабете.

Нитриты

Этот тест является скрининговым для выявления инфекции мочевыводящих путей (ИМП). В норме в моче нет нитритов. Но многие виды бактерий могут превращать пищевые нитраты, присутствующие в нормальной моче, в нитриты. Положительный результат экспресс-теста на нитриты в моче показывает, что в моче пациента есть бактерии. Этот анализ высокоспецифичен, то есть вероятность получения ложноположительных результатов очень мала. Обычно только в 4% случаев при положительном результате теста в моче не обнаруживается значительного бактериального загрязнения [4]. Однако применение этого теста ограничено вследствие большого числа ложноотрицательных результатов: примерно в 50% случаев (45–60%), когда в моче много бактерий, тест дает отрицательный результат [5]. Существует две причины этого. Во-первых, бактерии некоторых видов (преимущественно грамположительные), вызывающие ИМП, не имеют ферментов, превращающих нитраты в нитриты. Во-вторых, моча должна находиться в мочевом пузыре не менее 4 ч для того, чтобы произошло полное бактериальное превращение нитратов в нитриты. Таким образом, весьма высока вероятность того, что моча из проб, взятых днем, находилась в мочевом пузыре меньше необходимого времени. Лучше для этого анализа использовать порцию утренней мочи.

Наличие витамина С (аскорбиновой кислоты) или уробилиногена в высоких концентрациях может давать ложноотрицательный результат тестирования на нитриты.

Эстераза лейкоцитов

Как и предыдущий, этот анализ используется для выявления ИМП. С его помощью обнаруживают фермент, который присутствует только в фагоцитирующих лейкоцитах (нейтрофилах), то есть это тест на наличие нейтрофилов в моче. В норме его результат отрицательный, так как в моче недостаточно нейтрофилов для получения положительного ответа. Присутствие значи-

тельного количества лейкоцитов (в том числе нейтрофилов) в моче называется пиурией. Нормальный ответ организма на любую бактериальную инфекцию заключается в ректрутировании нейтрофилов к месту инфекционного воспаления, где они поглощают (фагоцитоз) и разрушают бактерии. Таким образом, пиурия и соответствующий положительный результат экспресс-теста мочи на эстеразу лейкоцитов являются индикаторами бактериальной ИМП. Примерно в 75% случаев ИМП этот тест дает положительный результат.

Однако это может наблюдаться и в отсутствие ИМП — так называемая стерильная пиурия, обнаруживающаяся при туберкулезе и воспалительных заболеваниях почек и мочевого тракта (например, хронический пиелонефрит, уретральный синдром). Значит, хотя наиболее вероятное объяснение положительного результата — это инфекция, нельзя исключить и другие причины. Если отрицательны результаты обоих тестов (на нитриты и на эстеразу лейкоцитов), то диагноз ИМП можно исключить [5]. Но положительные результаты одного или даже обоих этих тестов не дают оснований для постановки диагноза ИМП без дальнейшего лабораторного подтверждения [5].

Кровь

Присутствие крови в моче называется гематурией. Есть разница между макроскопической гематурией (в этом случае наличие крови в моче не вызывает сомнений, она окрашивает мочу в красновато-коричневый цвет) и микроскопической (кровь не видна невооруженным глазом и может быть выявлена только при экспресс-диагностике при помощи полосок или под микроскопом). Различают разные степени гематурии по количеству эритроцитов. В норме их немного — менее 5000/мл. Чувствительность диагностических экспресс-полосок такова, что результат анализа будет положительным, только если число эритроцитов превышает границы нормы.

У женщин репродуктивного возраста положительный результат может просто отражать попадание в мочу менструальной крови. Положительный результат может наблюдаться и при исследовании очень концентрированной мочи. Еще одна причина получения ложноположительного результата — это повышенный уровень витамина С (аскорбиновой кислоты) в моче. Наконец, поскольку анализ основан на обнаружении гема (небелковой части гемоглобина), а не эритроцитов как та-

ковых, в тех редких случаях, когда с мочой выводится свободный гемоглобин или миоглобин (в состав этого мышечного белка тоже входит гем), результат тоже будет положительным, несмотря на отсутствие гематурии.

Хотя экспресс-полоски можно использовать для подтверждения макроскопической гематурии, принципиальное значение метода заключается в обнаружении микроскопической гематурии.

В зависимости от возраста обследуемого контингента положительный результат на скрытую кровь (микроскопическая гематурия) наблюдается в 0,2–22% проб [7]. Наиболее вероятно, что причина в этих случаях является доброкачественной (например, преходящая микроскопическая гематурия обнаруживается после значительных физических нагрузок). Реже это первый объективный признак серьезного урологического или почечного заболевания. Это может быть воспалительное заболевание почек (например, гломерулонефрит) или ранняя стадия рака мочевого пузыря или почки. Наиболее вероятная причина получения положительного результата — ИМП. В проведенных недавно репрезентативных клинических исследованиях [8] было установлено, что положительный результат экспресс-теста на скрытую кровь редко ассоциируется с наличием серьезной патологии. У 40% из 368 пациентов с положительным результатом экспресс-теста при более детальном лабораторном исследовании не было даже обнаружено значительной гематурии. Из оставшихся 225 человек с подтвержденной микроскопической гематурией только у 48 пациентов (это 13% от 368 человек) была выявлена та или иная патология. При этом только у 6 пациентов в дальнейшем было диагностировано злокачественное новообразование (у всех — рак мочевого пузыря). Таким образом, положительный результат экспресс-тестирования нельзя игнорировать, но перед дальнейшим урологическим исследованием необходимо выполнить тщательное микроскопическое исследование мочи.

Белок

Первая ступень образования мочи — это фильтрации крови в клубочках. Поры клубочковых мембран слишком малы для того, чтобы через них могли пройти белковые молекулы, поэтому в норме моча не содержит белка. У здоровых лиц результат экспресс-анализа на белок при помощи диагностических поло-

сок отрицательный. Присутствие белка в моче называется протеинурией. Незначительная протеинурия (следы/1+) обычно носит транзиторный характер, является доброкачественной и не имеет клинического значения. Но в то же время протеинурия может быть первым признаком серьезной болезни почек, а у беременных — первым симптомом преэклампсии (состояния, опасного для жизни и здоровья как матери, так и новорожденного).

Временную и умеренную протеинурию могут вызывать лихорадка, ИМП, физические нагрузки. В этих случаях она проходит через какое-то время (несколько дней или недель) и не имеет долговременных последствий. Ортостатическая протеинурия — относительно частое, в целом доброкачественное состояние, которое наблюдается преимущественно у подростков. Для него характерна протеинурия только в положении стоя, поэтому при исследовании дневных порций мочи может быть получен положительный результат. Результат тестирования утренней мочи всегда отрицательный. Это состояние, как правило, разрешается по мере взросления.

Постоянная протеинурия (положительные результаты трех независимых исследований с интервалом, по крайней мере, в неделю при исключении ортостатической протеинурии) свидетельствует о возможном заболевании почек и/или гипертензии и требует дальнейшего обследования пациента — измерения артериального давления, количественной оценки суточной мочи на потерю белка, определения уровня креатинина в сыворотке крови.

Все беременные женщины при постановке на учет должны быть протестированы на наличие белка в моче, чтобы выявить тех, у кого повышен риск развития преэклампсии, характеризующейся гипертензией, отеками и значительной протеинурией (> 300 мг/24 ч).

pH

Если для крови характерна строгая регуляция pH (поддерживается в пределах 7,35–7,45), то pH может колебаться в гораздо более широком диапазоне (4,0–8,0), хотя обычно составляет 5,5–6,5. Резкие колебания уровня pH зависят от диеты. Так, у вегетарианцев обычно моча щелочная (> 6,5). Патологические состояния, связанные с нарушением кислотно-основного баланса и изменениями pH крови, отражаются и на моче. Например, у пациентов с диабетическим кетоацидозом наблюдается тенден-

ция к подкислению мочи (pH > 5,0), а при системном алкалозе — к подщелачиванию (pH > 6,0).

При инфицировании мочи бактериями некоторых видов (протеус, клебсиеллы, псевдомонады) она становится щелочной, так как эти бактерии вырабатывают фермент уреазу, расщепляющую мочевину, находящуюся в моче, на углекислый газ и аммиак.

pH мочи не имеет существенного клинического значения, за исключением двух ситуаций: почечного канальцевого (тубулярного) ацидоза и почечнокаменной болезни. При почечном канальцевом ацидозе из-за дефекта клеток почечных канальцев нарушается процесс экскреции ионов водорода почками. Это приводит к накоплению ионов водорода в крови (pH снижается — ацидоз) и защелачиванию мочи. Почечные камни образуются из таких компонентов мочи, как фосфат кальция или мочевая кислота — природа камней в каждом конкретном случае зависит от pH мочи (наряду с другими факторами). Для лечения этого заболевания используются лекарственные препараты, способные изменять pH мочи и тем самым ограничивать процесс минерализации в почках.

Относительная плотность

Этот показатель отражает суммарную концентрацию растворенных в моче веществ. Относительная плотность воды принята за 1,000. Показатель для мочи колеблется в пределах от 1,001 (очень разведенная моча) до 1,035 (очень концентрированная моча). Он отражает степень гидратации организма. При обезвоживании моча будет концентрированной, а при значительном потреблении жидкости — разведенной. Если же относительная плотность мочи падает, несмотря на ограничение потребления жидкости, это может быть первым признаком заболевания почек и несахарного диабета.

Цитируемая литература

1. Raymond J. & Yarger W. (2988) Abnormal urine colour: differential diagnosis. *South Med. J.* **81**: 837–841.
2. Cone T. (1968) Diagnosis and Treatment: Some syndromes, diseases and conditions associated with abnormal coloration of the urine or diaper. *Pediatrics* **41**: 654–658.
3. Tighe P. (1999) Laboratory-based quality assurance programme for near patient urine dipstick testing, 1990–1997: development, management and results. *Br. J. Biomed. Sci.* **56**: 6–15.

4. Ditchburn R. & Ditchburn J. (1990) A study of microscopical and chemical tests for the rapid diagnosis of urinary tract infections in general practice. *Br. J.Gen. Pract.* **40**: 406–408.
5. Deville W., Yzermans J. *et al.* (2004) The urine dipstick test useful to rule out infection. A meta-analysis of the accuracy. *BMC Urol.* **4**: 4–18.
6. Corwin H. & Silverstein M. (1988) Microscopic haematuria. *Clin. Lab. Med.* **8**: 601–610.
7. Grossgield G. & Carrol P. (1998) Evaluation of asymptomatic microscopic haematuria. *Urol. Clin. North Am.* **25**: 661–676.
8. Khan M., Shaw G. & Paris A. (2002) Is microscopic haematuria a urological emergency? *BJU Int.* **90**: 355–357.

Дополнительная литература

Topham P., Jethwa A. et al. (2004) The value of urine screening in a young adult population. Fam. Pracy. 21: 18–21.
Wingo C. & Clapp W. (2000) Proteinuria: Potential causes and approach to evaluation. Amer. J. Med. Sci. 320: 188–198.
Эмануэль В. Л. Пособие для семейного врача по лабораторным технологиям и интерпретации исследования мочи. Пособие для врачей. — Тверь: Триада. — 2007. — 128 с.

Приложение

НОРМЫ ЛАБОРАТОРНЫХ АНАЛИЗОВ КРОВИ У ВЗРОСЛЫХ[1, 2]

Тест	Диапазон референтных значений	Диапазон референтных значений, используемый в данной лаборатории
Натрий	135–145 ммоль/л	
Калий	3,5–5,2 ммоль/л	
Мочевина	2,5–6,5 ммоль/л	
Креатинин	55–105 мкмоль/л	
Глюкоза крови натощак	3,5–5,0 ммоль/л	
pH	7,35–7,45	
Ионы водорода	35–45 нмоль/л	
PCO_2	4,7–6,0 кПа	
Бикарбонат	22–26 ммоль/л	
PO_2	10,6–13,3 кПа	
Избыток оснований	−2,0–+2,0 2,5–2,5	
Лактат	0,5–2,0 ммоль/л	
Билирубин	< 17 мкмоль/л < 20,5	
Аланинаминотрансфераза (АлАТ)	10–40 ЕД/л	
Аспартатаминотрансфераза (АсАТ)	10–40 ЕД/л	
Гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ)	< 50 ЕД/л	
Щелочная фосфатаза (ЩФ)	30–150 ЕД/л	
Альбумин	35–50 г/л	
Амилаза	50–200 ЕД/л	
Магний	0,7–1,0 ммоль/л	
Кальций (общий)	2,20–2,60 ммоль/л	
Кальций (ионизированный)	1,15–1,30 ммоль/л	

Тест	Диапазон референтных значений	Диапазон референтных значений, используемый в данной лаборатории
Фосфат	0,80–1,40 ммоль/л	
Паратгормон (ПТГ)	10–70 нг/л	
Холестерин общий	< 5,0 ммоль/л (NSF) < 4,0 ммоль/л (JBS)	
Холестерин ЛПВП	> 1,2 ммоль/л	
Холестерин ЛПНП	< 3,0 ммоль/л (NSF) < 2,0 ммоль/л (JBS)	
Тироксин свободный (FT_4)	9–26 пмоль/л	
Трийодтиронин (FT_3)	3,0–9,0 пмоль/л	
Тиреотропный гормон (ТТГ)	0,3–4,5 мМЕ/л	
Мочевая кислота	150–400 мкмоль/л	
Кортизол 9.00 средний ночной уровень	 150–680 нмоль/л < 100 нмоль/л	
Адренокортикотропный гормон (АКТГ), 9.00	< 50 нг/л	
Сердечный тропонин Т (сТнТ)	См. главу 9	
Сердечный тропонин I (сТнI)	См. главу 9	
МВ-КФК	См. главу 9	
Миоглобин	См. главу 9	
Гемоглобин мужчины женщины	 13,5–17,5 г/дл 11,5–15,5 г/дл	
Эритроциты мужчины женщины	 4,5–6,5 × 10^{12}/л 3,9–5,6 × 10^{12}/л	
Гематокрит мужчины женщины	 40–52% 36–48%	
Средний объем эритроцита	80–96 фл	

Тест	Диапазон референтных значений	Диапазон референтных значений, используемый в данной лаборатории
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците	20–35 г/дл	
Широта распределения эритроцитов	10–15%	
Лейкоциты		
мужчины	3,7–9,5 × 10^9/л	
женщины	3,9–11,1 × 10^9/л	
СОЭ		
мужчины	1–10 мм/ч	
женщины	5–20 мм/ч	
С-реактивный белок (СРБ)	< 10 мг/л	
Тромбоциты	150–400 × 10^9/л	
Протромбиновое время (ПВ)	10–14 с	
Активированное частичное тром-бопластиновое время (АЧТВ)	30–40 с	
Тромбиновое время (ТВ)	14–16 с	
Железо	10–30 мкмоль/л	
Общая железосвязывающая способность	40–75 мкмоль/л	
Ферритин	10–300 мкг/л	
Витамин B_{12}	150–1000 нг/л	
Фолиевая кислота	150–700 мкг/л	

JBS — Joint British Societies; NSF — National Service Framework.

Примечания:

1. В крайний правый столбик таблицы следует внести диапазоны референтных значений, используемые в вашей лаборатории.

2. Значения, приведенные в таблице, можно рассматривать лишь как ориентировочные, поскольку при оценке результатов лабораторных исследований конкретного индивидуума нужно ориентироваться на значения, характерные для здоровых лиц, сопоставимых по полу, расе и возрасту.

Кроме того, сопоставление возможно только при соблюдении преаналитических правил, к которым относится большой перечень условий: время сбора материала, способ забора крови, условия транспортировки, учет предшествующих сбору материала условий жизни (физическая нагрузка, прием пищи и т. д.).

Наконец, для многих параметров результаты исследований зависят от методов их определения, так как разные методы отличаются мерой специфичности, поскольку зависят от конкретных химических (иммунохимических) реакций, используемых для определения компонента или физических характеристик методов регистрации указанных реакций.

Например, нельзя говорить о «норме» уровня «глюкозы крови натощак», так как под этим термином можно иметь в виду и оценку уровня глюкозы в капиллярной крови при помощи портативных глюкометров, предназначенных для самоконтроля, и исследования, выполненные в стационарной лаборатории, где, как правило, исследуется сыворотка крови. Для всех этих вариантов исследования предполагается свой так называемый «референтный интервал», т. е. диапазон значений, характерных для здоровых лиц, сопоставимых по остальным признакам.

Наконец, при формировании «референтных» значений лабораторных параметров нужно иметь в виду частоту встречаемости тех или иных значений в популяции здоровых людей. Так, при норме мочевины в крови 2,5–6,5 ммоль/л значение показателя, соответствующее верхней границе диапазона, встречается у приблизительно 68% здоровых лиц. Если включить в группу здоровых большее количество людей (приблизительно 95%), то в этой популяции можно выявить лиц с концентрацией мочевины, достигающей 7,2 ммоль/л. Если еще шире рассматривать группу «здоровых» (до 99,7%), то можно встретить индивидуумов и с концентрацией мочевины до 8,3 ммоль/л. Таким образом, строго говоря, при формировании «референтных значений» нужно учитывать и распространенность тех или иных значений, т. е. характер их распределения в популяции здоровых лиц. — *В. Э.*

Словарь терминов, используемых в лабораторной диагностике

Агранулоцитоз	полное или почти полное отсутствие гранулоцитов в крови
Алкалемия	патологическое увеличение щелочности крови, увеличение pH крови
Алкалоз	патологическое увеличение щелочности жидкостей организма, связанное с увеличением pH крови
Анемия	состояние, при котором снижена доставка кислорода к тканям из-за уменьшения концентрации гемоглобина, возникающего по разным причинам
Анизоцитоз	варьирование эритроцитов по размерам, выходящее за пределы нормы
Антиген	соединение (белок или углевод), локализующееся на поверхности клеток и вызывающее синтез специфических антител
Антитело	белок (иммуноглобулин), циркулирующий в плазме крови и специфически связывающийся с антигеном, который инициировал его синтез
Анурия	прекращение продукции мочи
Атероматоз	образование и развитие атеросклеротических бляшек на артериальных стенках
Атеросклероз	хроническое состояние, при котором происходит утолщение и увеличение жесткости стенок артерий, что приводит к снижению кровотока и является причиной развития ишемической болезни сердца, инсульта и заболеваний периферических артерий
Ацетаминофен	международное непатентованное наименование препарата Парацетамол
Ацидемия	патологическое увеличение кислотности крови, снижение pH крови
Ацидоз	патологическое увеличение кислотности жидкостей организма, связанное с уменьшением pH крови
Базофил	один из пяти типов лейкоцитов
Бактериемия	присутствие бактерий в крови
Бактерии-комменсалы	бактерии, заселяющие человеческий организм, не вызывая заболеваний

Бактериурия	присутствие бактерий в моче
Биопсия	прижизненное взятие образцов ткани для микроскопического исследования с диагностической целью
Бластная клетка	незрелый лейкоцит, в норме не обнаруживаемый в крови
В-клетки	один из типов лимфоцитов, принимающих участие в иммунных реакциях, — созревшие для выработки антител плазматические клетки
Гематурия	патологическое присутствие крови в моче
Гемоглобин	белок эритроцитов, транспортирующий кислород
Гемоглобинопатии	большая группа наследственных нарушений структуры гемоглобина
Гемолиз	повреждение мембраны эритроцитов, разрушение эритроцитов; гемолиз *in vivo* — причина развития одного из видов анемии — гемолитической анемии, *in vitro* (при взятии проб крови) может искажать результаты анализа
Гемолитическая анемия	см. Гемолиз
Гемопоэз	процесс образования клеток крови в костном мозге, кроветворение
Гепатит	воспаление печени
Гипергликемия	повышение концентрации глюкозы в крови
Гиперкалиемия	повышение концентрации калия в плазме крови
Гиперкальциемия	повышение концентрации кальция в плазме крови
Гиперкапния	увеличение содержания углекислого газа в крови, повышение PCO_2
Гиперлипидемия	повышение концентрации липидов (холестерина и/или триглицеридов) в крови
Гипернатриемия	повышение концентрации натрия в плазме крови
Гипертиреоз	состояние повышенной активности щитовидной железы
Гипогликемия	понижение концентрации глюкозы в крови
Гипокалиемия	понижение концентрации калия в плазме крови
Гипокальциемия	понижение концентрации кальция в плазме крови

Гипокапния	уменьшение содержания углекислого газа в крови, понижение PCO_2
Гипоксемия	уменьшение содержания кислорода в крови, понижение PO_2
Гипоксия	уменьшение содержания кислорода в тканях
Гипонатриемия	понижение концентрации натрия в плазме крови
Гипотиреоз	состояние пониженной активности щитовидной железы
Гликолиз	метаболический процесс окисления глюкозы с выработкой энергии
Глюкозурия	патологическое присутствие глюкозы в моче
Гранулоциты	лейкоциты (нейтрофилы, эозинофилы и базофилы), имеющие гранулы в цитоплазме
Дисплазия	нарушение развития органов и тканей в ходе эмбриогенеза и в постнатальном периоде
Доброкачественная опухоль	результат патологического роста тканей с четко определяемыми границами: может достигать больших размеров, но никогда не распространяется за пределы первоначальной локализации
Желтуха	пожелтение кожи и склер вследствие патологического накопления пигмента билирубина
Замороженный срез	экспресс-техника приготовления биопсийного материала для микроскопического исследования, позволяющая быстро поставить гистологический диагноз
Злокачественная опухоль	солидная опухоль, которая может расти и распространяться в организме (метастазировать)
Инфаркт	некроз тканей вследствие ишемии
Ишемия	снижение кровоснабжения тканей, как правило, в результате закупорки сосуда тромбом или атеросклеротической бляшкой
Карцинома	специальный термин для злокачественных опухолей, образующихся из эпителиальных клеток, вне зависимости от локализации
Кетонурия	патологическое присутствие кетонов в моче
Кетоны	общее название трех соединений, которые накапливаются в крови при активации жирового обмена
Кетоацидоз	патологический метаболический статус вследствие накопления кетокислот (кетонов) в крови

Лактоацидоз	патологический метаболический статус вследствие накопления молочной кислоты (лактата) в крови
Лейкопения	уменьшение количества лейкоцитов
Лейкоцитоз	увеличение количества лейкоцитов
Лейкоциты	белые кровяные клетки
Лимфоциты	один из пяти основных типов лейкоцитов; различают B- и T-лимфоциты — и те, и другие участвуют в иммунных реакциях
Макрофаг	фагоцитирующая клетка тканей, образующаяся из моноцита
Мегалобластная анемия	анемия, вызываемая дефицитом витамина B_{12} или фолиевой кислоты
Метаболический ацидоз	ацидоз, вызываемый накоплением кислых метаболитов (например, молочной кислоты) в крови
Микроцитарная анемия	все анемии, сопровождающиеся снижением MCV
Микроцитоз	уменьшение размеров эритроцитов, снижение MCV
Моноцит	один из пяти основных типов лейкоцитов, из которого развиваются тканевые макрофаги
Нейрогликопения	понижение концентрации глюкозы в клетках центральной нервной системы (включая головной мозг)
Нейтропения	уменьшение количества нейтрофилов в крови
Нейтрофил	наиболее распространенный из пяти тип лейкоцитов, фагоцитирующая клетка
Нейтрофилия	увеличение количества нейтрофилов в крови
Некроз	гибель клеток или тканей в результате заболевания или повреждения
Никтурия	необходимость в ночном мочеиспускании
Нозокомиальная инфекция	внутрибольничная инфекция
Окраска по Граму	техника окрашивания, позволяющая разделить все бактерии на 2 группы: грамположительные и грамотрицательные — первая ступень к определению вида
Отек	патологическое накопление жидкости в интерстициальном пространстве
Патоген	микроорганизм (бактерия, вирус, гриб), который вызывает заболевание

Плевральная жидкость	жидкость, накапливающаяся в плевральной полости
Плевральный выпот	патологическое накопление плевральной жидкости
Пойкилоцитоз	наличие в крови эритроцитов аномальной формы
Полидипсия	повышенное потребление жидкости, обусловленное патологически усиленной жаждой
Полиурия	увеличение продукции мочи
Протеинурия	патологическое присутствие белка в моче
Рак	обобщающий термин для злокачественных опухолей
Респираторный ацидоз	ацидоз, развивающийся в результате ограничения выведения углекислого газа из крови
Сепсис	системное воспаление, вызываемое бактериальной или грибковой инфекцией
Тромб	кровяной сгусток, образующийся внутри кровеносного сосуда
Тромбоцитопения	уменьшение количества тромбоцитов
Тромбоциты	форменные элементы крови, необходимые для процесса свертывания; кровяные пластинки
Тромоцитоз	увеличение количества тромбоцитов
Фактор V Лейден(а)	наследственная аномалия фактора V системы гемостаза, приводящая к нарушению свертывания крови
Экссудат	жидкость, выделяющаяся при воспалительном повреждении тканей
Экхимоз	обширное кровоизлияние в кожу, придающее ей патологическую коричневато-красную окраску, свидетельствующее о нарушении свертывания крови или уменьшении количества тромбоцитов
Эндотелиальные клетки	клетки, которые выстилают внутреннюю поверхность кровеносных сосудов
Эндоцервикальные клетки	эпителиальные клетки, которые выстилают внутреннюю поверхность эндоцервикального канала, один из типов клеток, обнаруживаемых на шеечных мазках
Эозинофилы	один из пяти типов лейкоцитов, обнаруживаемых в нормальных мазках крови

Эритропоэз	процесс развития эритроцитов из стволовых клеток костного мозга
Эритропоэтин	гормон почек, регулирующий эритропоэз
Эритроциты	красные кровяные клетки
Эутиреоз	состояние нормальной продукции гормонов щитовидной железы
Ядерная желтуха	накопление билирубина (неконъюгированного) в головном мозге, приводящее к его повреждению; билирубиновая энцефалопатия

Указатель анализов и проб

Определение уровня глюкозы в цельной крови или в плазме крови ... 56
Лабораторная диагностика диабета ... 62
Глюкозотолерантный тест ... 62
Определение уровня натрия и калия ... 84
Определение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке/плазме крови ... 101
Определение клиренса креатинина ... 102
Определение газов в крови ... 146
Определение уровня холестерина и триглицеридов ... 165
Лабораторное измерение уровней тропонинов (cTнT, cTнI), миоглобина и МВ-КФК ... 181
Лабораторная оценка функции щитовидной железы ... 195
Лабораторное определение функций печени ... 215
Определение активности сывороточной амилазы ... 233
Определение салицилата и парацетамола ... 246
Лабораторное определение содержания лития, дигоксина и теофиллина в сыворотке крови ... 258
Талассемии ... 268
Серповидноклеточная анемия ... 270
Подсчет количества форменных элементов крови ... 273
Интерпретация результатов: гемоглобин, гематокрит, количество эритроцитов, эритроцитарные индексы ... 274
Интерпретация результатов: количество лейкоцитов и дифференциальный подсчет ... 287
Определение количества тромбоцитов, ПВ, АЧТВ и ТВ ... 304
Лабораторное определение содержания железа, общей железосвязывающей способности, уровня ферритина, витамина B_{12} и фолиевой кислоты ... 320
Лабораторное определение СОЭ ... 334
Лабораторное определение СРБ ... 338
Лабораторное определение группы крови, титра антител и совместимости ... 352
Микробиологическое исследование мочи ... 375
Принципы микробиологического исследования крови ... 394
Цитологический анализ шеечных мазков (*Pap*-тест) ... 410

Оглавление

Предисловие редактора перевода ко 2-му изданию 5
Предисловие редактора перевода к 1-му изданию 6
Предисловие к 1-му изданию 7
Предисловие ко 2-му изданию 8
Благодарности 9
Список сокращений 10
Часть I. Введение 11
Глава 1. Введение в клиническую лабораторную диагностику 11
Лаборатория клинической химии (биохимическая) 15
Гематологическая лаборатория 16
Лаборатория клинической микробиологии 17
Лаборатория переливания крови 18
Патологоанатомическая (гистологическая) лаборатория 19
Цитопатология 21
Иммунологическая лаборатория 21
Штат лабораторных подразделений 22
Перспективы 23
Глава 2. Принципы лабораторных исследований 25
Предварительные процедуры 25
Направление на анализ 26
Время сбора образцов 27
Техника взятия проб 27
Взятие крови из вены 27
Взятие капиллярной крови 29
Взятие артериальной крови 29
Сбор мочи 30
Сбор мокроты, взятие мазков 30
Взятие на анализ образцов ткани (биопсия) 31
Объем проб 31
Упаковка проб 32
Техника безопасности при сборе и транспортировке биологических проб 34
К вопросу об интерпретации результатов лабораторных исследований 35
Единицы измерения, используемые в клинических лабораториях 36
Международная система единиц (СИ) 36
Что такое моль? 36
Примеры 37
Десятичные кратные и дольные единицы СИ 37

Единицы измерения объема 39
Единицы концентрации 39
Единицы подсчета клеток крови 40
Колебания нормальных значений 40
Факторы, влияющие на область нормальных значений . . 42
Чувствительность и специфичность 43
Критические значения 44
Различия между сывороткой и плазмой 44
Часть II. Биохимические тесты 47
Глава 3. Определение глюкозы в крови 47
Нормальная физиология 47
Почему важна глюкоза? 48
Важность поддержания нормального уровня глюкозы в крови 50
Глюкоза может депонироваться 51
Как поддерживается нормальный уровень глюкозы в крови? 52
Гормональный контроль концентрации глюкозы в крови . . . 52
Причины патологических изменений уровня глюкозы в крови . 57
Сахарный диабет 57
Признаки и симптомы диабета 59
Диабетический кетоацидоз 60
Мониторинг лечения диабета 63
Самостоятельный мониторинг уровня глюкозы в крови 64
Мониторинг сахара в моче 66
Гликозилированный гемоглобин (HbA1c) 66
Гипергликемия у недиабетиков 67
Гипогликемия 67
Объективные признаки и симптомы гипогликемии 68
Причины гипогликемии 68
Глава 4. Определение натрия и калия в сыворотке крови . . 73
Натрий. Нормальная физиология 73
Распределение воды в организме 73
Как натрий участвует в поддержании объема ВнеКЖ? 75
Регуляция водного баланса 75
Регуляция баланса натрия 78
Калий. Нормальная физиология 82
Регуляция баланса калия в норме 82
Транспорт калия через клеточные мембраны 83
Причины гипонатриемии 85
Потери натрия 86
Избыток воды во ВнеКЖ 86
Причины гипернатриемии 87
Избыток натрия 88
Дефицит воды 88
Причины гипокалиемии 89

Причины гиперкалиемии 91
Эффекты нарушений сывороточных (плазменных) концентраций натрия и калия 92
Признаки и симптомы гипонатриемии 92
Признаки и симптомы гипернатриемии 93
Признаки и симптомы гипокалиемии 93
Признаки и симптомы гиперкалиемии 94
Глава 5. Мочевина, креатинин, клиренс креатинина 97
Нормальная физиология 97
Транспорт мочевины в почках: что такое скорость клубочковой фильтрации? 97
Что такое мочевина и креатинин? 100
Регуляция уровня мочевины и креатинина в почках 100
Клиренс креатинина — способ измерения скорости клубочковой фильтрации 101
Причины снижения концентрации мочевины в сыворотке/плазме крови 104
Беременность 104
Диета с низким содержанием белков 104
Болезни печени 104
Причины снижения концентрации креатинина в сыворотке/плазме крови 104
Беременность 104
Уменьшение мышечной массы 104
Причины повышения концентрации мочевины и креатинина в сыворотке/плазме крови 105
Почечные причины 105
Внепочечные причины повышения уровня мочевины 107
Высокобелковая диета 107
Хроническое голодание 108
Кровотечения из желудочно-кишечного тракта 108
Дегидратация 108
Причины снижения клиренса креатинина 108
Последствия повышения концентрации мочевины и креатинина в плазме крови 108
Уремический синдром 109
Оценка СКФ по уровню креатинина в плазме 109
Глава 6. Определение кальция и фосфата в сыворотке крови 114
Нормальная физиология 114
Пищевые источники кальция и фосфора 114
Распределение кальция и фосфата в организме 115
Функции кальция и фосфата 116
Физиологический контроль концентрации кальция в плазме 116
Источник, секреция и эффекты паратгормона 117
Источник, секреция и эффекты кальцитриола 117

Определение содержания кальция и фосфата 120
Подготовка пациента 120
Время взятия крови 120
Подготовка образца 120
Определение общего уровня кальция в плазме в условиях диагностической лаборатории 120
Определение уровня ионизированного кальция в отделении интенсивной терапии 121
Интерпретация результатов 121
Влияние альбумина на уровень кальция 122
Влияние pH на уровень кальция 122
Нормы 122
Критические значения 122
Термины, используемые при интерпретации 123
Причины гиперкальциемии 123
Гиперкальциемия и онкологические заболевания 123
Первичный гиперпаратиреоз 124
Редкие причины 125
Причины гипокальциемии 125
Гипопаратиреоз: сниженная продукция паратгормона . . 125
Сниженная продукция кальцитриола 126
Гипокальциемия в критических состояниях 127
Неонатальная гипокальциемия 127
Причины гиперфосфатемии 129
Причины гипофосфатемии 129
Последствия патологических изменений уровня кальция и фосфата в сыворотке крови 130
Признаки, симптомы и последствия повышения уровня кальция 130
Признаки, симптомы и последствия понижения уровня кальция 131
Признаки, симптомы и последствия повышения уровня фосфата 131
Признаки, симптомы и последствия понижения уровня фосфата 132
Глава 7. Газы крови 135
Нормальная физиология 135
Физиология дыхания 136
Основные газовые законы в физиологических системах: единицы измерения и диффузия 136
Газообмен в легких 138
Транспорт кислорода в крови 138
Кислотно-основное равновесие: поддержание нормального значения pH в крови 140
Что такое pH? 140
Что такое кислоты и основания? 141
Что такое буфер? 142

Легкие и поддержание нормального значения pH крови ... 143
Почки и поддержание нормального значения pH крови 145
Резюме ... 146
Клинические расстройства кислотно-основного равновесия . 149
Классификация расстройств кислотно-основного равновесия ... 150
Причины четырех расстройств кислотно-основного равновесия ... 151
Респираторный ацидоз (первичное увеличение PCO_2, уменьшение pH) ... 151
Респираторный алкалоз (первичное уменьшение PCO_2, увеличение pH) ... 152
Метаболический ацидоз (первичное уменьшение уровня бикарбоната, уменьшение pH) ... 152
Метаболический алкалоз (первичное увеличение уровня бикарбоната, увеличение pH) ... 153
Компенсация последствий нарушения кислотно-основного равновесия ... 153
Клинические признаки и симптомы последствий нарушения кислотно-основного равновесия ... 156
Смешанные расстройства кислотно-основного равновесия 157
Причины и следствия низкого PO_2 в артериальной крови (гипоксемия) ... 157
Глава 8. Холестерин и триглицериды ... 162
Нормальная физиология ... 162
Что такое холестерин и триглицериды ... 162
Функции холестерина и триглицеридов ... 164
Транспорт холестерина и триглицеридов ... 164
Последствия повышения уровня холестерина и триглицеридов в крови ... 168
Сердечно-сосудистые заболевания ... 168
Ишемическая болезнь сердца ... 168
Другие заболевания сердечно-сосудистой системы ... 169
Липиды крови и ишемическая болезнь сердца ... 170
Другие последствия повышения содержания липидов в крови ... 173
Причины повышения уровня холестерина и/или триглицеридов в крови ... 173
Первичная гиперлипидемия ... 174
Вторичная гиперлипидемия ... 174
Национальные рекомендации по предотвращению сердечно-сосудистых заболеваний [4] ... 174
Глава 9. Миокардиальные маркеры ... 178
Нормальная физиология ... 179
Тропонин ... 179
Креатинкиназа (МВ-КФК) ... 180
Миоглобин ... 180

Причины повышения уровня в сыворотке/плазме тропонинов, миоглобина и креатинкиназы 182
Инфаркт миокарда и ишемическая болезнь сердца 182
Инфаркт миокарда и сердечные маркеры 184
Другие причины некроза миокарда 187

Глава 10. Определение функциональной активности щитовидной железы 190
Нормальная анатомия и физиология 190
Щитовидная железа 190
Функции тиреоидных гормонов Т3 и Т4 191
Продукция тиреоидных гормонов 192
Регуляция образования тиреоидных гормонов 192
Причины нарушений функции щитовидной железы 197
Первичный гипертиреоз 197
Вторичный (центральный) гипертиреоз 199
Субклинический (мягкий) первичный гипертиреоз 199
Первичный гипотиреоз 200
Вторичный (центральный) гипотиреоз 201
Субклинический гипотиреоз 202
Влияние нетиреоидных заболеваний на показатели ТТГ, FT4 и FT3 202
Мониторинг лечения заболеваний щитовидной железы 203
Лечение гипертиреоза 203
Лечение первичного гипотиреоза 205

Глава 11. Функциональные печеночные пробы 208
Нормальная физиология 208
Печень 208
Образование желчи, билиарный тракт 210
Билирубин 211
Альбумин 213
Гамма-глутамилтрансфераза, аланинаминотрансфераза и щелочная фосфатаза 214
Причины роста концентрации билирубина 216
Желтуха 216
Желтуха новорожденных 220
Причины отклонения от нормы концентрации альбумина . . 220
Причины отклонений от нормы активности ферментов 221
Аланинаминотрансфераза 221
Гамма-глутамилтранфераза 222
Щелочная фосфатаза 223
Лекарства и функциональные печеночные пробы 223
Специфические клинические эффекты, сопровождающие нарушения функциональных проб печени 226
Билирубин 226
Альбумин 226
Печеночные ферменты 226

Глава 12. Сывороточная амилаза 229
Нормальная физиология 229
Поджелудочная железа 229
Панкреатический сок 231
Амилаза 232
Причины повышения уровня сывороточной амилазы 234
Острый панкреатит 234
Хронический панкреатит 235
Рак поджелудочной железы 236
Другие заболевания 236
Глава 13. Передозировка лекарств 240
Применение аспирина и парацетамола: безопасность терапевтической дозы 240
Парацетамол 241
Всасывание, метаболизм и острая токсичность 241
Признаки и симптомы острого отравления 243
Принципы лечения передозировки 243
Аспирин 243
Всасывание, метаболизм и острая токсичность 243
Признаки острого отравления 244
Принципы лечения передозировки 245
Глава 14. Мониторинг лекарственной терапии 251
Литий 251
Фармакологическое действие и клиническое применение . 251
Токсические (нежелательные) побочные эффекты 251
Для чего и когда определяют содержание лития в сыворотке крови 252
Дигоксин 253
Фармакологическое действие и клиническое применение . 253
Токсические (нежелательные) побочные эффекты 254
Для чего и когда определяют содержание дигоксина в сыворотке крови 254
Теофиллин 255
Фармакологическое действие и клиническое применение . 255
Токсические (нежелательные) побочные эффекты 256
Для чего и когда определяют содержание теофиллина в сыворотке крови 257
Часть III. Гематологические тесты 263
Глава 15. Общий анализ крови: количество эритроцитов, содержание гемоглобина и индексы эритроцитов 263
Нормальная физиология 263
Воспроизводство эритроцитов 263
Структура и функции эритроцитов 265
Структура и функции гемоглобина 267
Транспорт кислорода гемоглобином 272
Роль эритроцитов и гемоглобина в транспорте CO_2 272

Нормальное разрушение эритроцитов 273
Состояния, связанные со снижением количества эритроцитов, гемоглобина и гематокрита 275
Анемия 275
Симптомы анемии 276
Причины анемии 277
Причины повышения количества эритроцитов, гемоглобина и гематокрита 278
Полицитемия 278
Влияние разведения крови на количество эритроцитов, гемоглобина и гематокрит 279
Другие причины возрастания среднего объема эритроцита 280

Глава 16. Общий анализ крови 2: количество лейкоцитов и дифференциальный подсчет лейкоцитов 283
Нормальная физиология 283
Нейтрофилы 284
Эозинофилы 284
Базофилы 285
Моноциты 285
Лимфоциты 285
Лабораторное измерение показателей общего анализа крови 286
Причины увеличения количества лейкоцитов 288
Общий обзор 288
Причины нейтрофилии 292
Злокачественная нейтрофилия 292
Причины лимфоцитоза 292
Причины эозинофилиии 293
Причины базофилии и моноцитоза 293
Причины лейкопении 294
Общий обзор 294
Нейтропения 294
Причины лимфоцитопении 295
Клинические следствия изменения количества лейкоцитов 295

Глава 17. Исследование свертывающей системы крови: количество тромбоцитов, протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время и тромбиновое время 298
Нормальная физиология 299
Образование тромбоцитов, их структура и функция 300
Свертывающий каскад 301
Какие тесты выполняют для анализа свертывающей системы крови? 304
Причины тромбоцитопении 306
Причины тромбоцитоза 307
Последствия изменения числа тромбоцитов 308

Причины и последствия увеличения показателей протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени и тромбопластинового времени ... 308
Последствия увеличения показателей протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени и тромбинового времени ... 310
Антикоагулянтная терапия ... 310
Варфарин, протромбин и INR ... 311

Глава 18. Лабораторные исследования при анемии: сывороточное железо, общая железосвязывающая способность сыворотки, сывороточный ферритин, витамин B_{12} и фолиевая кислота в сыворотке крови ... 315
Нормальная физиология ... 316
Функции и метаболизм железа ... 316
Функции и метаболизм витамина B_{12} и фолиевой кислоты ... 318
Всасывание витамина B_{12} (рис. 18.2) ... 318
Всасывание фолиевой кислоты ... 319
Состояния, связанные с отклонением от нормы показателей сывороточного железа, общей железосвязывающей способности сыворотки и ферритина ... 321
Железодефицитная анемия ... 322
Причины ... 322
Симптомы ... 323
Результаты анализов крови ... 324
Хроническое воспаление и инфекция ... 324
Избыточное накопление железа ... 325
Причины ... 325
Результаты анализов крови ... 326
Состояния, связанные со снижением уровня витамина B_{12} и фолиевой кислоты ... 326
Мегалобластная анемия ... 326
Причины дефицита витамина B_{12} и/или фолата ... 327
Симптомы мегалобластной анемии ... 328
Результаты анализов крови ... 328

Глава 19. Скорость оседания эритроцитов и С-реактивный белок ... 332
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) ... 332
Нормальная физиология: что заставляет эритроциты оседать? ... 333
Причины повышения скорости оседания эритроцитов ... 334
Общий обзор ... 334
Воспалительные заболевания ... 335
Инфекционные заболевания ... 336
Онкологические заболевания ... 336
Другие причины повышения СОЭ ... 337
Причины снижения СОЭ ... 337

Нормальная физиология: синтез и функции С-реактивного белка (СРБ) 337
Причины повышения уровня СРБ 339
Общие положения 339
Инфекции 340
Воспаление 340
Повреждение тканей 340
Клиническая значимость исключений 341
СРБ и сердечно-сосудистые заболевания 341

Часть IV. Анализы при переливании крови 344

Глава 20. Анализы при переливании крови: определение группы крови, антител, совместимости 344
Основные понятия иммунологии 345
Что такое антигены и антитела? 345
Антигены эритроцитов и группы крови 347
Система АВ0 347
Система резус-фактора 347
Другие, менее значимые антигены эритроцитов 347
Антитела к антигенам эритроцитов: переливание несовместимой крови 348
Образование антител к эритроцитам 348
Иммунная гемолитическая трансфузионная реакция — АВ0-несовместимость 350
Другие иммунные гемолитические трансфузионные реакции 352
Предтрансфузионная проверка в палате 356
Другие трансфузионные реакции 359
Фебрильные реакции 359
Трансфузионное острое повреждение легких 359
Аллергические реакции 360
Бактериальная инфекция 360
Наблюдение за пациентом во время трансфузии 361
Лабораторные исследования трансфузионной реакции . . . 361
Посттрансфузионные реакции 362
Серьезные побочные эффекты — как обезопасить процедуру переливания крови? 362
Трансфузионные инфекции 362
АВ0-несовместимость 363
Трансфузионные повреждения легких 363
Гемолитическая болезнь новорожденных 363
Что такое гемолитическая болезнь новорожденных? 364
Предупреждение гемолитической болезни новорожденных 365
Гемолитическая болезнь новорожденных может быть вызвана другими антигенами эритроцитов 365

Часть V. Микробиологические исследования 369
Глава 21. Микробиологическое исследование мочи: посев мочи и определение чувствительности к антибиотикам 369
Нормальная физиология 369
Мочевая система и образование мочи 369
Бактерии в мочевыводящих путях 371
Инфекция мочевыводящих путей 371
Пути инфицирования 371
Предрасполагающие факторы 373
Пол 373
Сексуальная активность 373
Беременность 373
Застой мочи 373
Иммунодефицит 374
Сахарный диабет 374
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс 374
Госпитализация 374
Признаки и симптомы 375
Инфекция нижнего отдела мочевыводящих путей (цистит) 375
Инфекция верхнего отдела мочевого тракта (пиелонефрит) 375
Глава 22. Посев (культура) крови 385
Нормальная физиология 385
Реакции врожденного иммунитета, которые происходят в крови 386
Реакции приобретенного иммунитета, которые происходят в крови 386
Бактериемия и фунгемия 387
Предрасполагающие факторы 387
Ослабление защитных сил организма 387
Существующие очаги инфекции 388
Вирулентность микроорганизма 388
Больничные процедуры, которые облегчают попадание бактерий в кровь 388
Бактерии-возбудители 389
Грибы-возбудители 391
Последствия бактериемии 391
Синдром системного воспалительного ответа (SIRS) . . . 392
Сепсис 392
Тяжелый сепсис 393
Септический шок 393
Сводка общих симптомов бактериемии 394
Часть VI. Гистологические исследования 401
Глава 23. Цитологический анализ шеечных мазков 401
Шейка матки 401
Анатомия 401

Эпителий шейки матки . . . 403
Граница (стык) между призматическим и многослойным плоским эпителием и зона трансформации . . . 403
Рак шейки матки . . . 405
HPV и рак шейки матки . . . 406
Развитие рака шейки матки . . . 407
Цервикальный скрининг . . . 408
История . . . 408
Организация и успехи цервикального скрининга . . . 409
Глава 24. Экспресс-анализы мочи . . . 419
Сбор проб мочи . . . 420
Исследование физико-химических свойств мочи . . . 421
Цвет . . . 421
Прозрачность/мутность . . . 421
Запах . . . 422
Экспресс-тестирование мочи с помощью диагностических полосок . . . 422
Технические аспекты . . . 422
Интерпретация результатов . . . 424
Глюкоза . . . 424
Билирубин и уробилиноген . . . 425
Кетоны . . . 427
Нитриты . . . 428
Эстераза лейкоцитов . . . 428
Кровь . . . 429
Белок . . . 430
pH . . . 431
Относительная плотность . . . 432
Приложение . . . 434
Нормы лабораторных анализов крови у взрослых . . . 434
Словарь терминов, используемых в лабораторной диагностике . . . 438
Указатель анализов и проб . . . 444

Научное электронное издание

Хиггинс Кристофер
РАСШИФРОВКА КЛИНИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРНЫХ АНАЛИЗОВ
Ведущий редактор канд. биол. наук *В. В. Гейдебрехт*
Художник *Н. А. Новак*
Технический редактор *Е. В. Денюкова*
Корректор *Е. Н. Клитина*
Компьютерная верстка: *Л. В. Катуркина*
Подписано 20.03.14. Формат 60×90/16.
Усл. печ. л. 28,5.
Издательство «БИНОМ. Лаборатория знаний»
125167, Москва, проезд Аэропорта, д. 3
Телефон: (499)157-5272
e-mail: binom@Lbz.ru, http://www.Lbz.ru

Минимальные системные требования определяются соответствующими требованиями программы Adobe Reader версии не ниже 10-й для операционных систем Windows, Android, iOS, Windows Phone и BlackBerry

Copyright [28], CERN. Licensed under the Apache License